M. IFRIM · I. CĂPUȘAN

# morfologia și patologia țesutului conjunctiv

EDITURA MEDICALĂ

M. IFRIM
conferenţiar universitar
doctor în ştiinţe medicale

I. CĂPUŞAN
profesor universitar emerit
doctor în ştiinţe medicale

# morfologia şi patologia ţesutului conjunctiv




EDITURA MEDICALĂ BUCUREŞTI, 1983



# PREFAȚĂ

*Lucrarea „Morfofiziologia și patologia țesutului conjunctiv" constituie prin problematica abordată un studiu monografic cu o deosebită valoare teoretică și aplicativă venind să completeze literatura noastră de specialitate în acest domeniu al conjunctivului atît de actual în medicina contemporană.*

*Remarcăm faptul că lucrarea realizează atît o sinteză la zi a tuturor datelor bibliografice existente cît și prezentarea unui bogat conținut original, autorii avînd multiple cercetări valoroase, privind țesutul conjunctiv apreciate în țară și peste hotare.*

*Prin colaborarea dintre Conf. univ. dr. Mircea Ifrim, valoros elev al nostru, morfolog, și Prof. univ. dr. Iuliu Căpușan, distins clinician, monografia reușește să îmbine în mod foarte eficient cercetarea fundamentală cu cea de aplicabilitate directă în clinică.*

*Primele capitole referitoare la biochimia, histologia și histopatologia țesutului conjunctiv îmbinate organic cu laturile fiziologice și fiziopatologice, constituie o punere la punct bibliografică realizată prin prisma experienței personale a autorilor.*

*Capitolul privind modelele experimentale de conjunctivoză este în totalitate original și reușește să deschidă o serie de perspective în domeniul cercetării conjunctivului. Prin faptul că datele experimentale sînt extrapolate în clinica umană și corelate cu un bogat material clinic, valoarea lor fundamentală și aplicativă sporește considerabil.*

*Partea în legătură cu influența factorului nervos și reactivitatea țesutului conjunctiv în tensiune și relaxat este originală și prezintă prin concluziile sale o mare aplicabilitate în balneofizioterapie și educație fizică și sport.*

*Capitolele în care sînt tratate principalele conjunctivoze : sclerodermia, dermatomiozita, lupusul eritematos, periarterita nodoasă precum și conjunctivozele minore sînt riguros științific realizate, clinicianul găsind prin prisma ultimelor date din literatură și a experienței personale a autorilor, elementele esențiale de care are nevoie în diagnosticul și terapia acestor afecțiuni de o reală dificultate pentru practician.*

*Iconografia este bogată, originală și ilustrează în mod optim problematica tratată.*

*Prin conținutul său monografia se adresează cu succes atît medicilor practicieni cît și cercetătorilor din difertie domenii ale medicinei, biologiei și antropologiei motrice, unde reactivitatea conjunctivului este determinată în interpretarea unor procese morfofiziologice și patologice.*

*Apreciem că lucrarea care este realizată în condițiuni foarte bune umple un gol în literatura de specialitate îndeplinind cu prisosință condițiile și exigențele unei valoroase monografii.*

**Prof. univ. Dr. RADU PĂUN**

## CUPRINS


Pag.

I. — **Biochimia țesutului conjunctiv** . . . . . . . . . . . . . . 7

II. — **Histologia și histofiziologia țesutului conjunctiv** . . . . . . . . 30
**Aspecte de histogeneză** . . . . . . . . . . . . 44

III. — **Funcțiile colagenului din țesutul conjunctiv** . . . . . . . . . 56
**Reglarea metabolismului colagenului** . . . . . . . . . . 57

IV. — **Aspecte histopatologice ale țesutului conjunctiv** . . . . . . . . 59
Afectarea componentei colagenice și elastice a țesutului conjunctiv în cadrul conjunctivozelor din clinica umană . . . . . . . . . 59
— Afectarea țesutului conjunctiv în condiții experimentale . . . 75

V. — **Interpretarea unor rezultate proprii obținute pe modelele de conjunctivoză realizate** . . . . . . . . . . . . . . . 219

VI. — **Mecanostructurile conjunctive și reactivitatea țesutului conjunctiv supus acțiunii diferiților factori fizico-chimici în condiții de relaxare și tensiune cu aplicabilitate în dirijarea exercițiilor fizice în scop corectiv și pentru dezvoltarea armonioasă a organismului** . . . . 244

VII. — **Entități nozologice la om** . . . . . . . . . . . . . 267
Dermatomiozita — Polimiozita . . . . . . . . . . . 267
Retracția fibroasă a aponevrozei palmare . . . . . . . . . 277
Fibromatoza aponevrozei plantare . . . . . . . . . . 279
Indurația plastică a penisului . . . . . . . . . . . 279
Sclerodermia și stările sclerodermiforme . . . . . . . . . 280
Lupusul eritematos . . . . . . . . . . . . . . 293
Fasciita eozinofilică difuză . . . . . . . . . . . . 315
Boala mixtă de colagen . . . . . . . . . . . . 316
Colagenozele cu alterații fibrilare . . . . . . . . . . 318

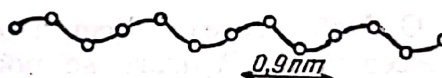
Sindromul Marfan . . . . . . . . . . . . . . . . . . 318
Pseudoxantomul elastic . . . . . . . . . . . . . . . . 323
Maladii înrudite cu P.X.E. . . . . . . . . . . . . . . 336
Sindromul Ehlers-Danlos . . . . . . . . . . . . . . . 338
Pielea relaxată . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 341
Osteopetroza . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 344
Osteita deformantă (Boala Paget) . . . . . . . . . . . 351
Osteogeneza imperfectă . . . . . . . . . . . . . . . 355
Neurofibromatoza şi boala Albright . . . . . . . . . . 358
Mucopolizaharidoze determinate genetic . . . . . . . . 363
Poliarterita (periarterita) nodoasă şi sindroamele conexe . . . . 374
**Bibliografie** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 376
**Adendă bibliografică** . . . . . . . . . . . . . . . .
**Postfaţă** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .
**Regulament (Sumary)** . . . . . . . . . . . . . . . .

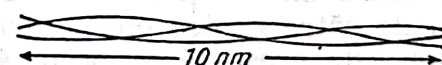
# I

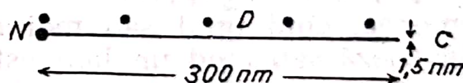
# BIOCHIMIA ȚESUTULUI CONJUNCTIV

Fiecare tip diferit de colagen este o combinație unică a trei lanțuri polipeptidice și fiecare din diferitele lanțuri polipeptidice este un produs genic unic cu o secvență aminoacidică unică (fig. 1). Există totuși multe asemănări între aceste lanțuri. Toate lanțurile sînt alcătuite dintr-un tri-





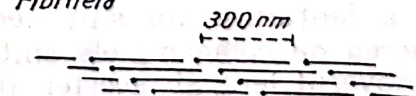




***Fig. 1.* — Reprezentarea diagramatică a structurii colagenului de la lanțul polipeptidic la fibrilă** (modificat după Piez).

**În secvența tipică, glicina (GLY) apare în fiecare a treia poziție în majoritatea lanțurilor polipeptidice. Există cantități mari de prolină (PRo) și hidroxiprolină (HYP). X și Y reprezintă orice aminoacid. În molecula de colagen complet nativă, fiecare lanț alfa are o configurație elicoidală de tip poliprolină II. Aceasta este elicea mică. Pe această diagramă sînt indicați numai atomii de α-carbon (0) ai aminoacizilor. Cele trei lanțuri alfa din fiecare moleculă se răsucesc apoi unul în jurul celuilalt, formînd o structură cu spirală triplă, elicea mare (triplă). Este înfățișată o rotație a elicei mari. Molecula completă, după ce peptida din procolagen adăugată a fost îndepărtată prin clivare, are scurte regiuni neelicoidale la capătul amino- (N) și (probabil) la capătul carboxi- (C). Piesa suplimentară sau peptida de înregistrare din molecula de procolagen nu este prezentată pe aceste diagrame. Distribuirea aminoacizilor de-a lungul moleculei este unică pe toată lungimea sa, dar, dat fiind modul în care moleculele sînt îngrămădite în fibrilă, se observă o pseudorepetare (D) la microscopia electronică a fibrilelor native.**

plet de glicină care se repetă şi alţi doi aminoacizi. Aceste lanţuri polipeptidice pot fi reprezentate prin formule (Glg-X-Y)n. În ţesutul conjunctiv, colagenii *n* sînt egalii cu 334, dar în membrana bazală procolagenul *n* poate fi egal cu 450. Atît în colagenul din ţesutul conjunctiv, cît şi în colagenul din membrana bazală, poziţia Y este deseori ocupată de 4-hidroxiprolină, iar aminoacizii prolină şi hidroxiprolină constituie 20—25% din totalul reziduurilor. În mod similar, în toate lanţurile sînt hidroxilate multe reziduuri lizilice şi unele dintre aceste reziduuri hidroxilizinice sînt glicozilate cu galactiză sau glucozilgalactoză. Toţi aceşti aminoacizi au un rol major în determinarea structurii şi funcţiei moleculelor de colagen. În afară de aceasta, distribuţia unică a aminoacizilor încărcaţi în fiecare tip diferit de moleculă de colagen permite specialistului în microscopie electronică să ia amprentele diferitelor tipuri de colagen cînd sînt precipitate din soluţie sub forma de cristaloizi cu segment lung.

Tripletul Glg-X-Y care se repetă constituie o condiţie absolută pentru formarea elicei triple. Glicina este aminoacidul cel mai mic şi dimensiunile sale mici permit lanţurilor să formeze o elice triplă strînsă. Această elice este apoi stabilizată de hidroprolină, care ajută la formarea de punţi hidrice ce stabilizează elicea triplă la temperatura corpului. Această elice stabilă strînsă este necesară pentru secreţia normală de colagen şi face ca molecula de colagen nativ să fie rezistentă la clivarea (scindarea) de către toate proteazele tisulare afară de colagenoză. Această elice strînsă face de asemenea ca molecula de colagen să fie un bastonaş relativ rigid, care nu se îndoaie, şi această configuraţie este esenţială pentru organizarea moleculelor de colagen în fibrile. De asemenea, depunerea de colagen în fibrile şi prezenţa hidroxilizinei sînt ambele esenţiale pentru formarea legăturilor încrucişate intermoleculare, iar legăturile încrucişate sînt esenţiale pentru dezvoltarea înaltei rezistenţe la rupere a fibrilelor de colagen. Astfel, defecte sau modificări ale oricărora din aceste componente structurale ale moleculelor de colagen vor duce la defecte sau modificări ale structurii şi funcţiei ţesuturilor conjunctive.

O desfăşurare a elicei triple reprezintă o „denaturare" a colagenului. Această desfăşurare se poate produce în focare mici în interiorul moleculei sau poate interesa întreaga moleculă. În ambele cazuri, sediile denaturării sînt susceptibile de digestie atît de către hidrolazele acide, cît şi de către proteazele neutre. Astfel, cînd temperatura locală a ţesuturilor este crescută la peste 40°C, legăturile de hidrogen şi punţile hidrice care reunesc părţile elicei se rup şi porţiunea respectivă de elice se topeşte, se desfăşoară şi este predispusă la digestie enzimatică. De asemenea, cînd unul sau mai multe lanţuri sînt scindate enzimatic cu colageneză sau cînd un lanţ este rupt fizic, elicea începe să se deruleze şi devine predispusă la digestie enzimatică în continuare. În consecinţă caracteristicile structurale care contribuie la formarea şi stabilizarea elicei triple a lanţurilor nu sînt necesare numai pentru sinteza, secreţia şi depunerea de colagen ; ele sînt esenţiale şi pentru menţinerea normală şi turnoverul lent al acestei proteine în ţesuturile conjunctive.

Structura primară şi terţiară a colagenului are de asemenea un rol foarte important, atît în interacţiunea celulelor cu colagenul din jurul lor, cît şi în interacţiunea colagenului cu alte proteine din matricea extracelulară (tabelele 1 şi 2). De exemplu, diferenţierea miogenă a celulelor

Tabelul nr. 1

**Caracteristicile compoziției diferitelor tipuri de colagen***

**Compoziția aminoacidică parțială a diferite lanțuri (exprimat în procente la 1 000)**

| Aminoacidul | $\alpha_1$(I) | $\alpha_2$(I) | $\alpha_1$(II) | $\alpha_1$(III) | $\alpha$A | $\alpha$B | $\alpha_1$(IV) | BOK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hyl | 4 | 8 | 23 | 5 | 22 | 39 | 57 | 36 |
| Lys | 30 | 22 | 13 | 30 | 12 | 13 | 10 | 6 |
| Arg | 41 | 51 | 51 | 46 | 48 | 40 | 27 | 42 |
| 3 Hyp | 1 | 0 | 1 | 0 | 7 | 10 | 12 | 1 |
| 4 Hyp | 96 | 86 | 100 | 121 | 113 | 105 | 120 | 110 |
| Pro | 129 | 113 | 122 | 102 | 98 | 120 | 67 | 73 |
| Gly | 330 | 336 | 332 | 355 | 346 | 334 | 330 | 330 |
| Ala | 112 | 102 | 104 | 92 | 52 | 46 | 32 | 47 |
| Hidroxilizină glicozilată | | | | | | | | |
| Gal—Hyl | 0 | 1 | 4 | 1 | 3 | 5 | 3 | 2 |
| Glc—Gal—Hyl | 1 | 1 | 5 | 1 | 5 | 29 | 48 | 29 |

* Datele sînt citate după: Prey, Miller, Epstein, Burgeson, Chung, Kefalides și alți autori.



*Tabelul nr. 2*

**Tipuri de colagen la mamifere**

| Lanţuri polipeptidice* | Greutatea moleculară aparentă | Formula moleculară | Specificarea tipului de colagen | Distribuţia tisulară |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha_1$ (I) | 95 000 | $[\alpha_1(I)]_2\alpha_2$ | Tip I | Toate ţesuturile conjunctive. |
| $\alpha_2$ | 95 000 | | | |
| $\alpha_1$(i) | 95 000 | $[\alpha_1(I)]_3$ | Tip I | Piele, cartilagiu, condrocite şi fibroblaşti în leziuni sau dediferenţiaţi *in vitro*. |
| $\alpha_1$ (II) | 95 000 | $[\alpha_1(II)]_3$ | Tip II | Toate cartilajele, nucleul pulpos, ochiul |
| $\alpha_1$ (III) | 95 000 | $[\alpha_1(III)]_3$ | Tip III | Filme de reticulină, muşchi neted, ţesut conjunctiv fetal |
| $\alpha$A | 104 000 | $(\alpha A)_3$ şi $(\alpha B)_3$ sau $\alpha A\ (\alpha B)_2$ | Tip AB sau tip V | Placentă, plămîn, ţesuturi musculare, cartilaj, membrana bazală pulmonară. |
| $\alpha$B | 99 000 | | | |
| B. Colagen din membrana bazală | | | | |
| Pro $\alpha_1(IV)]_3$ | 180 000 | $[pro\text{-}\alpha_1(IV)]_3$ | Tip IV procolagen | Membrana bazală epitelială şi endotelială |
| $\alpha_1$(IV) sau $\alpha$ C | 140 000 | $\alpha_1(IV)]_3$ sau $(\alpha C)_3$ | Tip IV de colagen din membrana bazală | Derivat prin digestie proteazică limitată a procolagenului de tip IV. |
| | 115 000 | | | |
| $\alpha_1$ (IV) fragmente | 95 000<br>70 000<br>80 000 | Fragmente peptidice | Netipizat | Fragmente proteolitice de colagen de tip IV |
| | | Fragmente de lanţ bogat în arginină | Netipizat | Membrana bazală a placentei şi a capsulei cristalinului |

* Denumirile lanţurilor alfa$_1$ şi alfa$_2$ corespund ordinei de eluţie a acestor lanţuri în cursul cromatografiei prin schimb de ioni în carboximetilceluloză. Dimerii lanţurilor alfa sînt denumite betacomponente iar trimerii sau moleculele intacte sînt denumite componente gama.

mezenchimatoase este stimulată de toate tipurile de colagen în timp ce diferențierea condrogenă a mezodermului semitic este favorizată cu precădere de colagenul de tip II. În afară de aceasta, glicoproteina de fixare celulară, fibrometina, se leagă cu aviditate maximă de colagenul de tip III, cu o asiduitate puțin mai redusă de colagenii de tip I și tip II și cu o aviditate progresiv descrescîndă de colagenul de tip AB, fibrinogen, elastină și keratină. În afară de aceasta, fibrometina se leagă în mai mare măsură de colagenii denaturați decît de moleculele native și această fixare este maximă cu bromura de cianogen peptida 7 a lanțului de colagen de tip I și cu bromura de cianogen peptidele 8 și 12 ale lanțului de colagen de tip II. Acest sediu de fixare a fibrometinei de colagen corespunde sediului de fixare a colagenezi mamiferelor de moleculele de colagen native și specificitatea acestei fixări sugerează că această glicoproteină de legare poate avea de asemenea un rol important în reglarea interacțiunii colagenazei și a substratului său. Pe lîngă aceasta, s-a constatat recent că fibrometina de pe suprafața plachetelor sanguine mediază fixarea plachetelor de fibrilele de colagen, iar agregarea plachetară este stimulată cel mai mult de colagenul de tip III și cel mai puțin de colagenul din membrana bazală.

În ultimul timp, grație apariției și perfecționării a o serie de metode de investigație bio-fizico-chimice cum ar fi : difracția în raze X (108), hidroliza enzimatică fracționată (57), electrono-microscopia, țesutul conjunctiv a început să fie din ce în ce mai bine cunoscut sub aspect structural și funcțional. Se cunoaște astăzi alcătuirea biochimică a componentei fibrilare a țesutului conjunctiv și corolar, procesele metabolice complexe ce au loc la acest nivel, remarcîndu-se faptul că pe scara filogenetică avem de a face cu o continuă complexificare a acestor structuri (55). Astfel, s-a elucidat că fibrele colagene sînt elemente scleroproteice ce se pot transforma într-un mediu hidratat sub acțiunea căldurii în gelatină. Ele sînt compuse din fibrile de mai mulți microni lungime cu diametrul transversal variabil (200—2000 Å). Fibrele poartă striații transversale determinate de alternanța unei benzi întunecate cu una clară avînd o periodicitate tipică de 640 Å.

Conținutul în aminoacizi al scleroproteinei colagene este dat de glicină, prolină, hidroxiprolină și aminoacizi polari respectiv ac. glutamic, arginină, lizină. Menționăm că hidroxiprolina nu o găsim decît în colagen. Acești aminoacizi se grupează, realizînd structura primară, secundară, terțiară și cuaternară a scleroproteinei colagene.

Structura primară este dată de secvența aminoacizilor ce intră în constituția fibrei colagene.

Această secvență nu este foarte bine cunoscută deoarece : numărul aminoacizilor constitutivi este impresionant de mare, respectiv cam 3600 spre deosebire de hemoglobină, a cărei secvență structurală elucidată are doar 547 aminoacizi. Cele trei laturi ale moleculei de colagen sînt relativ asemănătoare, lanțurile prezintă o serie de brațe laterale extrem de complexe ; nu se poate acționa asupra fibrei colagene decît în exclusivitate cu colagenaza, alți fermenți neavînd decît o acțiune foarte limitată (166).

Cu toate aceste greutăți s-au stabilit însă următoarele : aminoacizii ar fi grupați în așa-numite domenii neutrale formate din aminoacizi ușor apolari ca spre exemplu glicina și alanina și în sfere polare alcătuite din

aminoacizi grași, polari ca spre exemplu prolina și hidroxiprolina (365). Secvența aminoacizilor ar fi dată de existența unor triplete de tipul G-P-R, în care P ar reprezenta : prolină, hidroxiprolină, G-glicină și alanină iar R- alți aminoacizi ușori (165).

Este important a se reține că în structura primară se găsesc informațiile pentru structurile supraordonate și tot aceasta este cea care ne permite interpretarea tabloului electronomicroscopic. Structura primară a putut fi decelată în exclusivitate cu ajutorul metodelor chimice (162).

Structura secundară este dată de unirea a trei lanțuri scleroproteice ce realizează un sistem de șurub spiralat, axul fiecărui lanț existînd ca atare (373). Aceste trei lanțuri sînt înșurubate încă o dată, de astă dată în jurul unui ax comun realizîndu-se structura terțiară de superșurub. Lanțurile sînt unite între ele prin diferite legături chimice în cadrul cărora punțile de hidrogen transversale au un rol predominant (374). Menționăm, de asemenea, că fiecare al treilea aminoacid se află în interiorul tripluhelixului. De obicei glicina și alanina sînt dispuse în interior, în timp ce aminoacizii polari sînt plasați în exteriorul lanțurilor. Dintre cele trei lanțuri, două au aceeași structură chimică, în timp ce al treilea este diferit (375, 376). Trebuie să remarcăm că pe scara filogenetică, inițial toate cele trei lanțuri au fost identice, pentru ca odată cu complexificarea organismelor să se producă diferențierile de rigoare.

În ce privește structura cuaternară, ea este dată de faptul că sferele de aminoacizi ușori, apolari, sînt încărcate cu electricitate negativă, în timp ce sferele de aminoacizi grei, polari, sînt neordonate, bogate în grupări guanidin și amoniu încărcate cu sarcini electrice pozitive. În aceste condiții în virtutea sarcinilor electrostatice de sens contrar se produce superplisarea lanțurilor, realizîndu-se forma structurală definitivă a scleroproteinei colagene.

În ce privește legăturile care solidarizează molecula scleroproteinei colagene, trebuie să menționăm că se deosebesc legături intramoleculare între lanțurile triplului helix și legături intermoleculare între fibrilele colagene.

Legăturile intermoleculare evidențiabile prin metode de ultracentrifugare reliefează existența a trei tipuri de colagen :

— tipul 1 format din trei lanțuri alfa a fără legături de H între ele;

— tipul 2 format din două lanțuri alfa a legate între ele și un al treilea lanț nelegat (în acest cadru se deosebesc situații în care legătura este între lanțurile identice structural, realizîndu-se forma beta 11 sau legătura este între lanțurile diferite structural și se realizează forma beta 12, de asemenea legătura poate exista între lanțurile diferite structural a două molecule scleroproteice, realizîndu-se forma beta 22 ;

— tipul 3 în care toate cele trei lanțuri sînt legate între ele.

În ce privește legăturile intermoleculare, natura lor nu este încă pe deplin elucidată. Se cunosc pînă la ora actuală următoarele: existența legăturilor esterice de tipul acid asparagic — acid glutamic, serină-trionină, a legăturilor cu participarea hexozelor (Hoffmann — 186) de tipul *rest hexoză* prevăzut a avea grupare glicozidică redutabilă la un lanț lateral cu o grupare hidroxil de la un lanț învecinat — a legăturilor descrise de Kohn (241) de tipul lateral (side-to-side) și la capete dînd îndoire de 300 Å de tipul head-to-head, a legăturilor descrise de Bornstein (56) de

tipul realizat prin condensație aldolică între un rest de lizină oxidat și o aldehidă nesaturată — a legăturilor de tipul epsilon amino ce par a fi implicate în solidarizările covalente transversale ale colagenului.

Studiindu-se efectul enzimelor proteolitice asupra colagenului s-a stabilit că partea terminală este mai săracă în hidroxiprolină și mai bogată în tirozină și acid aspartic, acid glutamic, care sînt hidrolizați de proteaze și foarte probabil sînt implicați în procesul de polimerizare (Galle, 147).

Alte date referitoare la aceste probleme au fost indicate și de studiile cristalografice și fizico-chimice recente.

Pe baza măsurătorilor de rotație optică și greutăților moleculare se pare că configurația colagenului este stabilizată în soluție la o temperatură scăzută, de către legăturile de hidrogen de tipul Rich-Crichk și catenele pot reveni la ele însele, dînd naștere la o structură dublă sau chiar triplă. Astfel, s-a tras concluzia că o legătură de hidrogen pe o unitate tripeptidică este suficientă pentru a stabiliza structura de colagen în soluție. Trebuie să se arate totuși că 67% din acest polimer este prolina și ne putem aștepta să aibe loc o reducere foarte mare a variației totale de entropie a transformării melc spirală în urma introducerii atît de multor resturi de prolină în catena peptidică (170).

Calculele temperaturii de denaturare termică a acestui polimer, inclusiv pierderea de entropie ce rezultă din investigații stereochimice față de rotația în jurul resturilor de pirolidină, arată că o structură cu o singură legătură ar trebui să aibă $T_m$ de 90°. În studiile întreprinse, s-au aplicat lungimile și unghiurile de legătură, și cu ajutorul metodelor matriceale s-a calculat energia potențială totală de configurație ca o funcție continuă a rotației în jurul legăturilor simple ale catenelor. S-a găsit că configurațiile generate de interacțiunile ce depășesc cei 6 atomi vecini din axe sînt neglijabile.

Reprezentarea grafică bidimensională a energiei potențiale de configurație pentru poliglicină și polialanină indică unghiuri ce corespund structurii de triplu-helix. Reprezentarea energiei potențiale a poliglicinei arată trei minime corespunzătoare perechilor unghiurilor diedre ale alfa elicei. Polialanina evidențiază 5 minime incluzînd o alfa elice în direcție dreaptă și una în direcție stîngă.

Formele trans- și cis ale poli-L-prolinei dau minime adînci la coordonatele unghiurilor corespunzătoare structurilor triple de poli-L-prolină în direcție stîngă și poli-L-prolinei în direcție dreaptă, structuri ce au fost dovedite la acești doi izomeri pe baza studiilor cristalografice cu raze X. Astfel, aceste studii duc la concluzia remarcabilă că legăturile Van der Waals determină configurația model de bază polipeptidic.

Contribuția în plus a legăturilor de hidrogen, dintre grupările CO și —C—NH, a energiei potențiale totale a polialaninei au fost evaluate printr-o metodă de calcul asemănătoare, utilizînd funcția potențială pentru interacțiunea dintre moleculele polare. Interesant de notat că energia potențială minimă a legăturilor de hidrogen corespunde cu energia potențială minimă Van-der-Waals, pentru un alfa melc în direcția dreaptă și nu pentru un alfa melc în direcția stîngă. Aparent, contribuția comună a interacțiunilor legăturilor de hidrogen și a legăturilor Van-de-Waals sta-

bilizează configurația în direcție dreaptă iar competiția dintre acestea două tinde să micșoreze stabilitatea alfa melcului în direcția stîngă.

O metodă deosebit de utilizată în ultimul timp în studiul structurii colagenului este cea a schimbului de hidrogen. Astfel, s-a urmărit viteza de schimb a benzii amidice din spectrul în infraroșu al gelatinei din pielea de vițel ce conține diferite cantități de colagen cu ajutorul $D_2O$. Atunci cînd fracția de rezidii din configurația tip colagen a fost determinată prin rotație optică, numărul de hidrogeni peptidici ce se schimbă încet este în concordanță cu numărul de legături la care ne putem aștepta pe baza structurii helicoidale cu două legături de hidrogen. Totuși, aceste cercetări arată că măsurătorile lor sînt uneori eronate, datorită incertitudinilor în utilizarea coeficientului de extracție molară în infraroșu. Pe lîngă aceasta, studiile au fost limitate la utilizarea unor concentrații ridicate de gelatină, ceea ce poate genera unele imperfecțiuni datorită posibilității apariției unor angrenări.

În studiile unor autori care au măsurat schimbul tritiu-hidrogen a colagenului utilizînd anumite concentrații de colagen s-a ajuns la concluzia că nu se poate aplica această metodă la experințele de intraschimb, modul de eliberare a proteinei cu tritiu constituind o problemă. Și studiile făcute în acest mod prin echilibrarea colagenului într-un mediu ce conține tritiu au venit în concordanță cu structura colagenică de triplu helix cu două legături de hidrogen.

Alte studii s-au efectuat prin liofilizarea colagenului cu vapori de $D_2O$ iar apoi determinîndu-se cantitatea de $D_2O$ absorbită, măsurîndu-se creșterea în greutate a moleculei proteice liofilizate. După normalizarea acestor valori față de numărul de molecule de hidrogen schimbat la un rezidiu, rezultatele sînt în concordanță cu modelele de mai sus.

De asemenea există date care arată că la nivelul moleculei de colagen există legături transversale de tipul disulfidic. Tratîndu-se colagenul cu mercaptoetanol, greutatea lui moleculară scade la 100 000. Concomitent cu reducerea cisteinei are loc o scădere rapidă a vîscozității și se observă o mică schimbare a rotației optice.

Pentru stabilirea structurii colagenului, alți autori au utilizat metode în exclusivitate chimice (167). Astfel, o soluție acidă de colagen poate reconstitui, după neutralizarea acidului, fibre asemănătoare celor native cu aspect de striații ; dacă soluția este tratată cu diferite substanțe, se observă precipitarea reversibilă a colagenului sub formă amorfă sau diverse forme de fibre.

În prezența acidului adenozintrifosforic, colagenul în soluție acidă se precipită în segmente scurte care prezintă o tendință la agregare laterală și formează adevărate benzi, cîteodată marcate printr-o striație caracteristică ; spre ex., în prezența alfa-1-glicoproteinelor se transformă în fibre ale căror striații au o perioadă de 2800 Å. Toate aceste structuri sînt reversibile și dializa în mediu potrivit poate să le dea o altă formă sau să le retracte în soluție (169).

Explicația acestor fenomene presupune existența unei molecule de tropocolagen unice (165), monomer lung de aproape 2800 Å ale cărui forme deosebite de agregare explică particularitățile adevărate decelate la microscopul electronic. Periodicitatea fibrelor scurte s-ar datora unei agregări laterale simple a monomerilor, orientați toți în același sens ;

periodicitatea fibrelor alungite s-ar datora unei agregări laterale, fără orientare preferențială a unei agregări longitudinale a moleculelor tropocolagenului : fibrele de tip nativ ar lua naștere prin agregare laterală și longitudinală în cursul căreia monomerii s-ar depune în trepte, fiecare din ele depășind pe cel alăturat cu un sfert din lungime.

Aceste analize au fost confirmate de lucrările care au stabilit dimensiunile moleculei de tropocolagen, bazîndu-se numai pe date fizico-chimice și prin lucrările care au făcut vizibilă la microscopul electronic însăși molecula.

Unii autori au demonstrat că acțiunea ultrasunetelor asupra moleculei de colagen în soluție face să scadă vîscozitatea soluției, fără să altereze puterea rotatorie a acestuia. Dacă soluția obținută în felul acesta este dializată în prezența acidului adenozintrifosforic, se formează un precipitat format din segmente asupra cărora se poate determina în ce poziție s-a produs ruptura moleculei de colagen. Studii asemănătoare s-au efectuat și prin supunerea colagenului acțiunii digestiei triptice. Rezultatele obținute au sugerat ideea existenței la extremitățile moleculei de colagen a fragmentelor peptidice ale căror grupe laterale ar avea rol important în agregarea longitudinală. De asemenea, denaturarea termică eliberează din molecula colagenului trei fragmente cu greutate moleculară aproape egală, venind să ateste structura de triplu-helix.

O mențiune specială merită colagenul ce intră în constituția scheletului (354). Caracterele fizice și chimice ale colagenului osului nu sînt aparent diferite de cele ale colagenului tendonului, pielii etc. Totuși scheletul suferă un proces ce-l distinge de celelalte țesuturi conjunctive, devenind sediul calcificării ce-i dă duritatea caracteristică. Se consideră astăzi că matricea conjunctivă fixează sărurile de calciu, grație existenței unor factori locali speciali biochimici (198). Astfel, există factori pozitivi constituiți din sisteme enzimatice și structuri specifice ce acumulează elemente minerale necesare pentru formarea microcristalelor anorganice, antrenînd precipitarea lor sub forma unei rețele cristaline definite, și factori inhibitori a căror eliminare permite calcificarea matricei (factorii inhibitori vor persista indefinit la nivelul sistemelor din organism bogate în colagen și care nu vor suferi procese de calcificare).

Această problemă a constituit obiectul cercetărilor a numeroși autori printre care cităm : Rochs (cit. de 315), Dalmagne — 112, Godman — 155, Cartier (cit. de 132), care au dat fiecare un model explicativ biochimic al acestui proces, incriminînd în diverse moduri rolul colagenului. Ultimele cercetări efectuate cu ajutorul izotopilor radioactivi dau următoarea schemă explicativă :

Inițial se sintetizează matricea organică formată din colagen, MPZ, mucoproteine și compuși fosforilați macroergici. În această etapă se constată o îmbogățire de ioni calciu și fosfat selecționați și aplicați pe MPZ care prin grupele lor polare pot fi considerate rezine schimbătoare de ioni. Ulterior, zona ce urmează a se mineraliza începe să fie vascularizată și puternicele procese aerobe duc la creșterea concentrației adenozintrifosfatului (199). Totodată oxigenul mărește permeabilitatea condroblastelor, astfel că din interiorul lor ies în exterior proteaze, beta glicurozidaze, fosfataze, enzime ce modifică permeabilitatea protein-polizaharidelor. Grupele amino și oxidril ale colagenului devin reactive și sînt

fosforilate și pirofosfatate, formînd centrii de nucleație (81). Calciul și grupele fosfat reținute de MPZ încep să fie eliberate și încep să se grupeze formînd primele microcristale.

În acest proces de mineralizare, un rol deosebit ar avea grupele epsilon amino ale lizinei și hidroxilizinei prezente în molecula scleroproteinei colagene (289, 349).

În ce privește factorii inhibitori, s-au citat acidul condroitin sulfuric și pirofosfații. Se știe că la nivelul cartilajului osifiabil există o bogăție de MPZ, pentru ca în cursul calcificării nivelul MPZ să scadă brusc. Se consideră fie că moleculele mari de MPZ sînt combinate cu grupele colagenului ce servesc drept substrat organic al nucleației, fie că aceste macromolecule de MPZ încărcate de grupe COOH și $SO_3$ constituie o barieră a difuziunii ionilor minerali și împiedică astfel nucleația. Referitor la grupele $P_2O_7$ se socotește că ele ar inhiba centrii de creștere și în mod normal sînt eliminate cînd calcificarea are loc cu ajutorul unei pirofosfataze cu acțiune dezinhibitoare. În țesuturile conjunctive ce nu se calcifică, s-a dovedit că persistă legăturile MPZ — colagen și pirofosfat — colagen ce împiedică declanșarea mecanismelor nucleației minerale.

Se consideră de asemenea că stronțiu, beriliu, toluidin-blau și protamina împiedică procesul de mineralizare.

În ce privește metabolismul colagenului, cercetările din ultimul timp arată că nu se poate vorbi de braditrofie ci de existența unui echilibru dinamic al unor schimburi metabolice extrem de rapide (402). Cercetări cu izotopi respectiv $S^{35}$, $C^{14}$ (glucoză, prolină, glicină) (58) arată că timpul de înjumătățire al colagenului solubil este de 2—3 zile, al celui acid solubil este de 25 zile iar al celui insolubil de 100 zile. Biosinteza colagenului recunoaște mecanismul general al sintezei proteice cu particularitățile legate de introducerea acizilor hidroxiamino și de mărimea deosebită a moleculei de colagen (424). Se pune problema transformării prolinei în hidroxiprolină și în acest sens s-au emis următoarele ipoteze (365) ; o hidroxilare a unui complex de 1-RNS-prolină ; o treaptă intermediară peptidică sau bogată în prolină și intervenția în hidroxilare a vitaminei C. De asemenea, în ce privește sinteza scleroproteinei colagene în întregime, se pune problema dacă ea se efectuează pe subunități sau pe întregul lanț concomitent. De asemenea se consideră că vitamina C intervine în sistemul scleroproteinei colagene prin facilitarea transformării prolinei în hidroxiprolină.

Referitor la maturarea fibrei colagene, acest proces metabolic este corelat sub aspect biochimic cu existența fracțiunilor de colagen acid solubil, neutru solubil și insolubil. Astfel, fibrele de colagen foarte tinere puse într-o soluție salină rece de concentrație ionică și pH fiziologic (0,14 M-NaCl și pH 7,4) prezintă fenomenul de trecere în soluție a moleculelor de tropocolagen. Ulterior este suficient a se încălzi soluția la 37° pentru a se produce reconstituirea fibrei native cu particularitățile sale de striații transversale (131).

Fibrila în vîrstă de cîteva zile devine mai puțin solubilă, fiind necesare soluții saline mai concentrate respectiv de 0,45 M-NaCl.

Pentru fibrele și mai evoluate în vîrstă sînt necesare pentru solubilizare soluții tampon acide la un pH de 3,5. La două săptămîni fibrele devin mature, insolubile în mediile semnalate mai sus, posibilitatea de

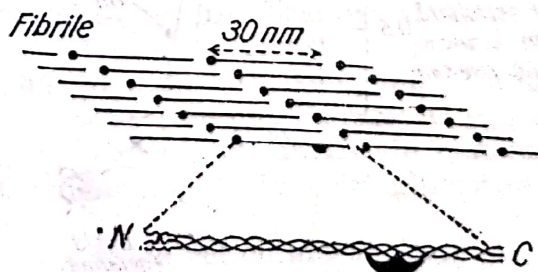
trecere în soluţie nerealizîndu-se decît prin metode de denaturare moleculară mai drastice.

Studii efctuate prin metoda ultracentrifugării arată că această creştere a stabilităţii odată cu maturarea ar fi legată de apariţia unor polimeri (dimerii beta 2 şi 1, trimerii beta 22) cu legături intermoleculare mai numeroase. Se consideră, de asemenea, că acest proces de maturare ar recunoaşte o fază iniţială, în care se produce o agregare a particulelor de colagen aflate în soluţie şi o fază de creştere în care are loc procesul de nucleare, respectiv de adiţiune a fibrilelor în jurul unor centri formaţi mai ales din colagen alfa şi beta solubili în citrat (434).

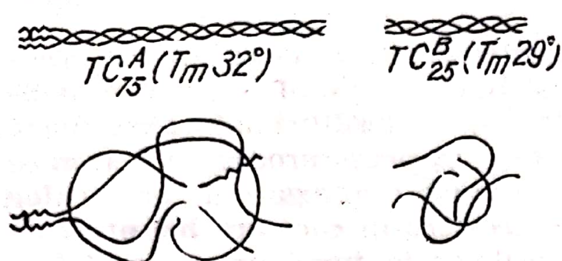
În ce priveşte catabolismul ţesutului colagen menţionăm următoarele : Woods (după 261) în 1965, descoperă prezenţa unei colagenaze în osteoblaste. S-a evidenţiat în piele la bolnavii cu scleroză laterală amiotrofică, existenţa unei colagenaze (195). S-a demonstrat prezenţa unor catepsine (185) ce cresc catabolismul ţesutului colagen în următoarele situaţii : uter post partum ; în ţesuturile peritumorale şi în granuloamele tegumentare secundare injecţiilor de caragenină. De asemenea s-a constatat că acţiunea colagenolitică a ţesuturilor inflamate în prezenţa tripsinei devine mult mai intensă. S-a arătat de asemenea că celulele epiteliale din ţesuturile de granulaţie în prezenţa celulelor mezenchimale devin colagenolitice (314). Totodată s-a văzut că pronaza în prezenţa tripsinei devine colagenolitică (399).

Există dovezi că moleculele de colagen unite între ele prin legături încrucişate intermoleculare pot să nu fie solubilizate imediat după clivajul primar de către colagenază. Pare posibil ca în anumite stări de resorbţie foarte rapidă a colagenului (de exemplu, involuţia uterului post-partum), fragmente alcătuite din multe molecule să fie separate de fibre de către colagenaze specifice şi apoi să fie fagocitate şi complet degradate în interiorul fagolizozomilor.

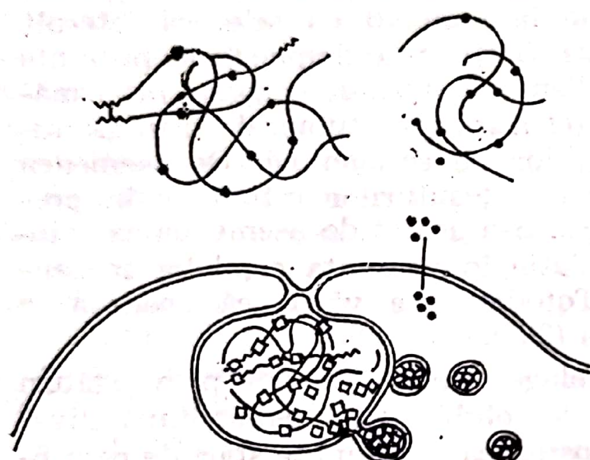
Studiile asupra mecanismului de acţiune al colagenazei s-au făcut îndeosebi cu colagenoza ce a fost evidenţiată la pacienţii cu artrită reumatoidă, în lichidul sinovial articular. De asemenea şi pe colagenaza provenită din diferite omogenate şi varietăţi de ţesuturi (Fronschi, Fujiwara). Etapele acţiunii colagenazei sînt complexe şi încă un deplin elucidate (schemele 1, 2, 3). Harris aduce o serie de contribuţii esenţiale la clarificarea




*Schema 1. — Colagenoliza — etapa 1*
Colagenaza clivează prin toate cele trei lanţuri alfa într-un locus specific din porţiunea elicoidală a moleculei în formă de fibrilă. Elicea triplă uşurează recunoaşterea sau clivajul (sau ambele) de către enzimă. La unele specii (de exemplu la şobolan) se pare că aceeaşi enzimă are capacitatea de a efectua încă două clivaje suplimentare, producînd un fragment de 67% şi un altul de 62% din fragmentul iniţial de 75%. Pe această diagramă, porţiunile neelicoidale ale moleculei de oxigen la capătul amino (N) şi la capătul carboxi (C) sînt indicate prin =.



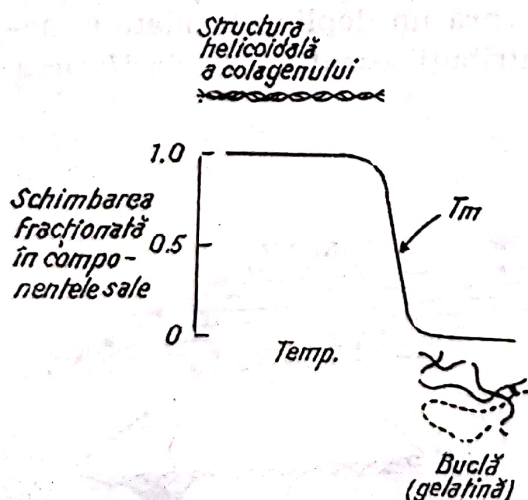

*Schema 2. — Colagenoliza — etapa II*
Dacă molecula clivată nu este legată prin legături încrucișate intermoleculare de alte molecule din fibrilă, ea este imediat sensibilizată și denaturată termic în polipeptide de gelatină spiralate întîmplătoare. Acest proces are loc *in vivo*, deoarece temperatura de topire (Tm) este mai joasă pentru fragmente de colagen decît pentru molecula intactă și este mai mică decît temperaturile fiziologice obișnuite.



*Schema 3. — Colagenoliză — etapa III*
Odată clivate, solubilizate și denaturate, fragmentele de colagen de 75% și 25% (acum gelatină) pot fi degradate de enzime liberate în spațiul extracelular (de exemplu, endopeptidaza sinovială reumatoidă[9+]) sau ele pot fi fagocitate și degradate în interiorul fagolizozomilor la un pH acid (de exemplu catepsina $B_1$ [110−])

- ● proteaza neutră, extracelulară
- □ proteaza lizozomică

acestor mecanisme demonstrînd intervenția unor factori fizici și chimici (schema 4).




*Schema 4. — Mecanismele de acțiune ale colagenazei* (Reprodus după Harris).
Punctul de topire (Tm) al colagenului în soluție este punctul central al tranziției de la colagenul nativ la forma sa denaturată, gelatina. Diminuarea viscozității ($\eta_{sp}$) se dovedește a fi paralelă cu diminuarea rotației optice negative ($\alpha$). Dacă molecula de colagen este clivată la o temperatură cu mult sub Tm, $\eta_{sp}$ descrește, dar $\alpha$ rămîne constant, ceea ce arată că, deși fragmentele sînt mai scurte, ele mai sînt încă într-o configurație elicoidală triplă. În starea sa triplu elicoidală nativă, colagenul este rezistent la proteazele tisulare generale; la fel ca gelatina, el este foarte susceptibil la descompunerea de către aceste enzime. *In vivo*, orice gelatină formată (ca în cazul arsurilor cutanate) este imediat degradată enzimatic.

Descompunerea completă a colagenului comportă o serie de etape enzimatice, dar enzimele colagenozice ale mamiferelor produc numai o singură ruptură sau breşă în fiecare lanţ alfa în tripla moleculă helicoidală. Această ruptură unică duce la o derulare sau denaturare a moleculei de colagen la temperatura camerei. Acest colagen denaturat este apoi susceptibil de degradare cu alte enzime proteolitice. Acest proces de degradare bifazic se produce în cazul tuturor colagenazelor mamiferelor, dar există deosebiri în ceea ce priveşte susceptibilitatea diferitelor tipuri de colagen la diferitele enzime colagenazice (108, 114). De exemplu, colagenaza granulocitară din plămîn a scindat mai rapid colagenul de tip I decît colagenul de tip III (108); nu a existat însă nici o deosebire privind rata de scindare a diferitelor tipuri de colageni ai ţesutului conjunctiv de către alte preparate ale colagenazei mamiferelor (115). Cercetările actuale nu marchează decît un început în elucidarea importanţei acestor diferenţe de degradare a colagenului în multe procese patologice (21). Studii experimentale ar trebui de asemenea să elucideze în curînd calea de degradare a componentei colagenice a diferitelor membrane bazale.

Sediul de clivare a colagenazei mamiferelor se află la un reziduu specific în fiecare lanţ alfa şi aceasta reprezintă 75% din distanţa de la capătul N-terminal al moleculei (10, 11, 21, 66). Astfel, cînd o moleculă este scindată cu colagenază, rezultă 3/4 reprezentînd un fragment N-terminal şi 1/4 reprezentînd un fragment T-terminal. Aceste fragmente se derulează la temperatura corpului şi sînt apoi scindate în peptide mici sau în aminoacizi liberi de peptidaze tisulare mai puţin specifice. În schimb, enzimele colagenazice bacteriene acţionează asupra întregii lungimi a tripletului Cly-x-y şi reduc întreaga moleculă de colagen în peptide dializabile.

În ce priveşte fibrele de reticulină ce intră în constituţia componentei fibrilare a ţesutului conjunctiv menţionăm următoarele: reticulina este de asemenea o scleroproteină. Cercetările lui Bowen (citat de 405) relevă faptul că atît în cazul fibrelor de colagen cît şi în cel al fibrelor de reticulină, repartizarea şi proporţia acizilor aminici este identică, cu excepţia prolinei şi a oxiprolinei, care, în ultimul caz, este reprezentată printr-o cantitate minoră. Este important de menţionat conţinutul bogat în sulf, respectiv în cistină şi cisteină al acestor fibre, fapt ce a determinat pe Bowes şi Kenson (citat de 405) să creadă că reticulina, în realitate, nu este altceva decît un colagen care conţine o cantitate remarcabilă de sulf.

Metoda metacromatică de postsulfatare a lui Kramer şi Widbue reflectă conţinutul mare în aldoze a reticulinei. Acest component se colorează în roşu prin această metodă în timp ce colagenul rămîne albastru. Într-un studiu combinat histochimic şi cromatografic Glegg şi colab. (citat de 26), arată de asemenea că ţesutul conjunctiv, în general, posedă două fracţiuni de carbohidraţi, prima bogată în acizi glucozaminici iar secundă în aldoze.

Urmărind caracterele chimice ale fibrei de reticulină Jackson (211) susţine că în jurul lor ar exista un înveliş protidic solubil în soluţii de săruri neutre, fapt care se traduce, printre altele, prin pierderea impregnabilităţii după un tratament cu o soluţie de clorură de sodiu. De ase-

menea, după o extracţie cu citrat nu se mai pot demonstra fibre argentice. Acest lucru sugerează că fibrele de reticulină reprezintă sau, mai precis, sînt formate din colagen acid solubil cu o nuanţă de colagen neutru solubil, care însă nu e încorporat în structura fibrei. După Widrun (477), conţinutul în lipide al fibrelor de reticulină este de 10%, sulful fiind reprezentat într-o proporţie de 1,5% (Orlovscaia — 332). Dintre componentele lipidice ale reticulului s-a evidenţiat acidul miristic care pare puternic legat de proteine deoarece rezistă la extracţia cu $CHCl_3CH_3CH$ în condiţii de temperatură ridicată.

Widrum (477) susţine că această componentă lipidică nu este responsabilă pentru reacţia PAS a reticulinei aşa cum susţin alţi cercetători şi face o serie de sugestii interesante privitoare la rolul acidului miristic în patologia ţesutului colagen,

De asemenea, s-a evidenţiat că reticulina conţine galactoză, glucoză, manoză, fructoză, riboză în cantităţi de circa 5 ori mai mari decît fibrele de colagen (52).

În baza proprietăţii de impregnare cu săruri de argint, fibrele de reticulină au mai fost denumite şi fibre argentofile, denumire ce nu redă decît una din însuşirile acestor fibre. După Orlovscaia (332) şi Tustanovschi, argentofilia este condiţionată de prezenţa cisteinei în substanţa fundamentală protidică a acestor fibre. Irving şi Tomlin (citaţi de 38) contestă argentofilia fibrelor de reticulină, susţinînd că acest fenomen ar fi condiţionat de activitatea acidului hialuronic din substanţa interfibrilară. Un argument în favoarea acestei opinii ar fi acela că starea morfofuncţională a substanţei interfibrilare influenţează în oarecare măsură mersul impregnării, principalul punct de atac al oxidanţilor fiind tocmai districtul interfibrilar.

În privinţa proprietăţilor imunologice ale reticulului se arată cu ajutorul reacţiilor cu anticorpi fluorescenţi că serul de iepure anti-glomerul de şobolan conţine un anticorp care reacţionează specific cu reticulina, membrana bazală, sarcolema şi neurilema din întregul corp. Nu reacţionează cu fibrele colagene, ţesutul elastic sau cartilajul. S-a sugerat că proprietăţile antigenice ale reticulinei pot fi dependente de polizaharidele ei. Acest aspect a fost cercetat de Milazzo (după 39), care n-a reuşit să extragă o fracţiune specifică haptenică sau antigenică din eşantioanele de heparină tripsinizată. Nu s-a stabilit precis dacă reticulina şi membrana bazală sînt antigenic identice. Scott arată însă că ele nu sînt identice, găsind antigen reticulinic în sinovială şi antigen de membrană bazală în tunica medie arterială.

Una din problemele de căpetenie care s-a ivit în cursul cercetărilor în acest domeniu o constituie legătura, raportul şi interrelaţia dintre fibrele colagene şi cele de reticulină. Din discuţii, au rezultat următoarele trei opinii :

— reticulina ar fi materie cu totul identică cu colagenul (139) ;

— identitatea lor s-ar mărgini doar la proprietăţile chimice ale substratului component, în timp ce din punct de vedere fizic ele s-ar comporta total diferit ;

— proprietăţile fizice şi chimice ale celor două elemente diferă complet, fiind specifice fiecăreia în parte (40).

Cercetările lui Lillie au demonstrat că ambele elemente fibrilare prezintă o afinitate electivă față de coloranții acizi. În cazul folosirii unei soluții mai concentrate de fuxină acidă, fibrele de reticulină se colorează în roșu.

În 1953, Gross, analizînd structura chimică a fibrelor conjunctive prin metoda cromatografiei, demonstrează că reticulina conține o cantitate importantă de galactoză, glucoză și manoză spre deosebire de colagen.

Pentru a deosebi reticulina de colagen se întrebuințează impregnarea țesuturilor conjunctive cu argint. Prin această metodă, reticulina se colorează în negru, iar colagenul în brun. A fost greu de stabilit dacă aceasta este expresia unei diferențieri chimice reale între colagen și reticulină sau este doar o diferențiere în dimensiunile fibrei, fibra de colagen fiind mai groasă iar cea de reticulină mai fină.

Orlovscaia, Tustanovschi au arătat că reacțiile histochimice caracteristice fibrei de reticulină se grefează în primul rînd asupra componentei amorfe externe și mai puțin asupra celei fibrilare a reticulinei. S-a evidențiat astfel că există diferențieri nete între fibrele reticulare, precolagene și cele colagene (223).

În ce privește fibrele elastice menționăm că acestea sînt alcătuite din agregate proteice aranjate liniar și stabilizate printr-o matrice compusă din complexe mucopolizaharidice. Burton consideră că elastina este o substanță complexă formată din două tipuri de molecule : o mucoproteină și o catenă polipeptidică, ambele introduse într-o substanță cementară densă, elastomicina. Meyer socotește că fibra elastică are o parte internă formată din proelastină și una externă din mucopolizaharide sulfurate. Banga (26) arată că fibrele elastice se compun din elastină propriu-zisă și o elastomucoproteină, complex lipo-mucoproteic ce formează o teacă în jurul fibrei. Ar exista o elastomucoproteină diferită de elastază.

Hall demonstrează că elastina este formată dintr-un nucleu proteic, fibros, compus din polimeri liniari ai elastinei primare și dintr-un înveliș extern amorf, constituit din proteine de aceeași natură însă legate de complexe mucopolizaharidice. Faza amorfă protejează faza fibroasă contra solubilizării. Ea conține o mucoproteină care este privită ca factor stabilizator pentru întreaga fibră, protejînd-o împotriva acțiunii enzimelor. Hall arată că această porțiune mucoproteică externă amorfă poate fi considerată că este alcătuită din unități de proteină de ordinul 5000—10 000 G.M. legate printr-o mică cantitate de mucopolizaharide, iar proteina internă fibroasă este constituită în mod predominant de următorii aminoacizi : glicina, leucina, prolina, valina în proporții cantitativ deosebite față de fibra de colagen. În ce privește conținutul de lipide, Hall nu remarcă nici o diferență între elastină și colagen. În schimb, în comparație cu colagenul, elastina conține mai puțin arginină, lizină, hidroxiprolină, acid glutamic, și aspartic. În compoziția elastinei intră mai puțini aminoacizi hidroxi (în special hidroxiprolina) și mai mulți aminoacizi nepolari. Se remarcă faptul că în țesutul conjunctiv fibrele elastice sînt mult mai puțin numeroase decît cele de colagen (27). Romhany confirmă acestea prin studii efectuate în lumină polarizată.

Walford (citat după 446) consideră elastina formată din 5 subunități, 4 proteice identice și a 5-a nedializabilă, omologabilă cu elastomucina și

conţinînd mucopolizaharide şi pigment. Loeven (269) arată că există legături chimice complexe între elastină şi mucopolizaharide. Yomota (493) ajunge la concluzia că fibra elastică se prezintă sub forma unui cilindru cu dublă membrană, a cărui periferie este formată de acid hialuronic iar central din elastomucină. Pentru Policard (353) formaţiunile elastice sînt constituite din fibrile fine de colagen normal sau uşor modificat, relativ stabile şi o substanţă mucoidă de natură proteică şi mucopolizaharidică sulfatată, sensibilă la diferitele acţiuni enzimatice metabolice. Partridge (494) demonstrează că elastina este un gel polimeric cu legături încrucişate asigurate nu de grupările disulfidice ci de dezmozină şi izodesmozină prin intermediul celor 4 grupe carboxil şi amino ce le caracterizează. Gotte (156) consideră că fibrele de elastină sînt unite printr-o substanţă interfibrilară complexă glicoproteică ce are aceeaşi compoziţie ca şi substanţa fundamentală. Studii prin hidroliză fracţionată arată că elastina ar fi constituită dintr-un peptid hidrosolubil, ce se obţine prin tratare cu elastază şi pepsină (446) şi proteine hidrosolubile derivate din elastină printre care se citează alfa elastina şi beta elastina cu capacităţi antigenice.

Se remarcă de asemenea o diferenţă în compoziţia amino acidică a elastinei, în funcţie de organul unde se găseşte şi în funcţie de vîrsta organismului.

Fibrele elastice sînt relativ cromofobe (179), necolorîndu-se prin metode uzuale. În schimb, se colorează selectiv dar nu specific cu orocină, fuxină, rezorcinfuxină etc., colorantul reacţionînd cu substanţa cimentară elastomucina. Se conchide că proprietăţile tinctoriale ale ţesutului elastic se datoresc următorilor factori : conţinutul redus în aminoacizi bazici, distanţe mari ale radicalilor aminoacizilor reactivi în lanţul polipeptidic, prezenţa în compoziţia lor a fosfolipidelor oxidate. Menţionăm de asemenea că spre deosebire de colagen, fibrele elastice sînt insolubile în solvenţi organici sau anorganici. Această diferenţă de reactivitate poate fi în legătură cu faptul că elastina conţine 90% aminoacizi nepolaro iar colagenul numai 50% (1). Există însă şi alte opinii care consideră că gradul de insolubilitate s-ar datora prezenţei legăturilor încrucişate puternice.

Concluzînd asupra faptului că elastina este o entitate morfochimică bine definită şi net distinctă faţă de colagen, relevăm compoziţia chimică în aminoacizi diferită a colagenului faţă de elastină, sensibilitatea diferită la acţiunea enzimelor, elastina fiind atacată de elastază, pepsină, bromelină, în timp ce colagenul răspunde la acţiunea colagenazei, tripsinei, catepsinei, condrasulfatazei şi hialuronidazei, rezistenţa sporită a elastinei comparativ cu a colagenului la acţiunea acizilor, alcalilor, alcoolului, fierberii, tinctorialitatea, proprietăţile fizice şi aspectele electronomicroscopice diferite ale colagenului faţă de elastină (495). Cercetările lui Banga (26), privind metacolagenul (pseudoelastina lui Hall) arată că deşi acesta are o serie de proprietăţi comune cu elastina (elasticitate în apă, digestie prin elastază, birefringenţă crescută în solvenţi lipidici, absenţa striaţiilor transversale la microscopul electronic, colorabilitate prin rezorcin-fuxină etc.) nu poate fi considerat identic cu fibra elastică deoarece compoziţia sa mucoproteică este diferită, aminoacizii

constitutivi sînt diferiţi şi nu posedă mucoidul de înveliş, toate ac fiind elemente de natură să-l apropie mai mult de colagen decît de elastină.

În ce priveşte metabolismul componentei fibrilare elastice, o menţiune specială trebuie făcută asupra sistemului elastolitic şi a inhibitorilor săi.

Încă din 1890, Wald (citat de 446) deceleaza activitatea elastolitică a tripsinei (22), ulterior se arată că tripsina pură nu are activitate elastolitică ci că este vorba de existenţa unei elastaze pancreatice (29, 45, 193). Cercetîndu-se filogenetic s-a constatat că elastazele le găsim încă de la Teleocteneeni. Originea lor pancreatică este o certitudine, dar este discutabil care dintre celulele glandulare le produc : insulele Langerhans sau acinii exocrini (246). Lamy (246) şi Lansing (247) arată prin studii cu anticorpi fluorescenţi că elastazele ar fi produse la nivelul peretelui ţesutului acinos, ce înconjoară insulele Langerhans. Natura elastazei nu este încă elucidată, considerîndu-se totuşi a avea o structură protidică asemănătoare cu tripsina. Modul său de acţiune este în doi timpi : iniţial, solubilizează fibroproteina elastică iar apoi produce hidroliza treptată a fracţiunilor proteice. De asemenea, ea hidrolizează şi colagenul denaturat. Se consideră că enzima ar avea o componentă elastolitică al cărei substrat este elastina, şi o componentă mucolitică al cărei substrat este cementul interfibrilar (24, 25), produşii de degradare obţinuţi fiind specifici funcţie de topografia somato-viscerală a ţesutului elastic. Microscopia electronică confirmă acţiunea iniţială a sistemului mucolitic urmată de cea a sistemului elastolitic (172). Elastaza poate fi inhibată de un sistem antagonist complex. In vitro acţiunea inhibitorie se realizează de electroliţii care cresc molaritatea mediului. Excepţie se pare că face ionul de calciu care ar interveni printr-un mecanism hidrolitic, încă neelucidat deplin (172). In vivo, se consideră că în ser există asemenea factori inhibitori dintre care cităm : fracţiunea IV Kohn, o betalipoproteină, o alfa-2-globulină, crosomucoidul etc. Se descrie totodată în ţesutul aortic (446), la pisică existenţa unui complex mucopolizaharidic ce inhibă elastoliza şi care scade cu progresiunea în vîrstă, explicînd elastoliza arterială senilă.

De asemenea, tot legat de metabolismul ţesutului elastic trebuie arătat că cercetări cu radioizotopi demonstrează că ciclul metabolic al elastinei este lent, un rol important în acest ciclu avînd desmozina ce este sintetizată din lizină. Relevăm tot în cadrul metabolismului componentei fibrilare elastice faptul că odată cu progresiunea în vîrstă apare, îndeosebi în pereţii arteriali, un material elastic mai rapid atacabil de elastază, relativ sărac în valină şi mai bogat în aminoacizi polari. Probabil în acest sens, un rol are şi sistemul inhibitor mucopolihazaridic. Este necesar a mai atrage atenţia asupra faptului că în elastazele senile apare o paradoxală creştere a substanţelor cu proprietăţi tinctoriale asemănătoare cu elastina. Microscopul electronic arată însă că nu este vorba în aceste cazuri de fibre elastice ci de zone întinse de fibre colagene degenerate.

Admiţînd existenţa deci a ţesutului elastic ca o entitate structurală biochimică distinctă, autorii nord-americani au grupat bolile ce intere-

constitutivi sînt diferiți și nu posedă mucoidul de înveliș, toate acestea fiind elemente de natură să-l apropie mai mult de colagen decît de elastină.

În ce privește metabolismul componentei fibrilare elastice, o mențiune specială trebuie făcută asupra sistemului elastolitic și a inhibitorilor săi.

Încă din 1890, Wald (citat de 446) decelează activitatea elastolitică a tripsinei (22), ulterior se arată că tripsina pură nu are activitate elastolitică ci că este vorba de existența unei elastaze pancreatice (29, 45, 193). Cercetîndu-se filogenetic s-a constatat că elastazele le găsim încă de la Teleocteneeni. Originea lor pancreatică este o certitudine, dar este discutabil care dintre celulele glandulare le produc : insulele Langerhans sau acinii exocrini (246). Lamy (246) și Lansing (247) arată prin studii cu anticorpi fluorescenți că elastazele ar fi produse la nivelul peretelui țesutului acinos, ce înconjoară insulele Langerhans. Natura elastazei nu este încă elucidată, considerîndu-se totuși a avea o structură protidică asemănătoare cu tripsina. Modul său de acțiune este în doi timpi : inițial, solubilizează fibroproteina elastică iar apoi produce hidroliza treptată a fracțiunilor proteice. De asemenea, ea hidrolizează și colagenul denaturat. Se consideră că enzima ar avea o componentă elastolitică al cărei substrat este elastina, și o componentă mucolitică al cărei substrat este cementul interfibrilar (24, 25), produșii de degradare obținuți fiind specifici funcție de topografia somato-viscerală a țesutului elastic. Microscopia electronică confirmă acțiunea inițială a sistemului mucolitic urmată de cea a sistemului elastolitic (172). Elastaza poate fi inhibată de un sistem antagonist complex. In vitro acțiunea inhibitorie se realizează de electroliții care cresc molaritatea mediului. Excepție se pare că face ionul de calciu care ar interveni printr-un mecanism hidrolitic, încă neelucidat deplin (172). In vivo, se consideră că în ser există asemenea factori inhibitori dintre care cităm : fracțiunea IV Kohn, o betalipoproteină, o alfa-2-globulină, crosomucoidul etc. Se descrie totodată în țesutul aortic (446), la pisică existența unui complex mucopolizaharidic ce inhibă elastoliza și care scade cu progresiunea în vîrstă, explicînd elastoliza arterială senilă.

De asemenea, tot legat de metabolismul țesutului elastic trebuie arătat că cercetări cu radioizotopi demonstrează că ciclul metabolic al elastinei este lent, un rol important în acest ciclu avînd desmozina ce este sintetizată din lizină. Relevăm tot în cadrul metabolismului componentei fibrilare elastice faptul că odată cu progresiunea în vîrstă apare, îndeosebi în pereții arteriali, un material elastic mai rapid atacabil de elastază, relativ sărac în valină și mai bogat în aminoacizi polari. Probabil în acest sens, un rol are și sistemul inhibitor mucopolihazaridic. Este necesar a mai atrage atenția asupra faptului că în elastazele senile apare o paradoxală creștere a substanțelor cu proprietăți tinctoriale asemănătoare cu elastina. Microscopul electronic arată însă că nu este vorba în aceste cazuri de fibre elastice ci de zone întinse de fibre colagene degenerate.

Admițînd existența deci a țesutului elastic ca o entitate structurală biochimică distinctă, autorii nord-americani au grupat bolile ce intere-

sează țesutul elastic sub numele de elastoze separîndu-le de colagenoze (79, 184).

În afară de fibrele a căror structură am detaliat-o, în constituția țesutului conjunctiv, intră și substanța fundamentală, substanță amorfă ce se transformă în gol prin hidroliză și reprezintă în esență din punct de vedere chimic o combinație de mucopolizaharide cu rol important în reglarea schimburilor hidroelectrolitice și metabolice. Această structură amorfă cimentează întreaga structură fibrilară.

Studiile complexe filogenetice și ontogenetice au arătat că substanța fundamentală dezvoltîndu-se precoce, chiar a doua zi după formarea embrionului și în teritorii complet acelulare reprezintă o condiție obligatorie a embriogenezei și a dezvoltării ulterioare a organismului animal, ea neputînd fi legată în exclusivitate de funcțiile, oricît de complexe, ale unor elemente celulare sau tisulare.

În lumina cunoștințelor actuale substanța fundamentală poate fi privită ca un gol care își datorează structura sa prezenței macromoleculelor proteice și polizaharidice în soluție (352). Ea reprezintă expresia fizico-chimică a mediului intern extracelular și extrafibrilar în compoziția căruia se pot distinge două categorii de compuși chimici : categoria compușilor chimici variabili în care intră apa, sărurile și metboliții se categoria compușilor chimici macromoleculari de bază, reprezentată prin proteine, mucoproteine și mucopolizaharide (MPZ). Toți acești compuși se găsesc în anumite studii de interdependență ce condiționează funcțiile normale și patologice, pe care le îndeplinește substanța fundamentală în organism. Proteinele, în special glicoproteinele cît și mucoproteinele acide și neutre, nu au fost încă suficient studiate. Cel mai bine studiate, avînd în vedere structura pe deplin elucidată, sînt mucopolizaharidele.

Încă din 1846 Scherer (după 248), studiind conținutul unor chiste ovariene atrage pentru prima dată atenția asupra existenței în organism a unor complexe glucidoprotidice ce corespund noțiunii actuale de mucopolizaharide. Tot în veacul trecut apar lucrările lui Ehrlich, asupra existenței în țesutul conjunctiv a unor celule care produc un viraj de culoare cunoscut astăzi sub numele de metacromazie (353). Pe fondul violet sau albastru al preparatului microscopic obținut cu soluții apoase de coloranți de anilină aceste celule apăreau în roșu.

Histologii de la sfîrșitul veacului trecut și-au dat seama că acest proces de metacromazie evidențiază producerea unei interacțiuni speciale între colorant și substrat, legată în primul rînd de natura substratului. Cercetările continuă și Lodderhone în 1878 identifică hexozaminele. Ulterior, școala condusă de Mayer (288, 289), identifică o serie de MPZ printre care cităm : condroitin sulfatul A, condroitin sulfatul B, condroitin sulfatul C. Ulterior, în colaborare cu Palmer, Mayer (290, 291) izolează din umoarea vitroasă un mucopolizaharid vîscos, cu greutate moleculară mare, ce a primit mai tîrziu denumirea de acid hialuronic. Mai tîrziu, în unii streptococi, s-a identificat o enzimă care depolimerizează acidul hialuronic numită hialuronidază. În 1930 se stabilește similaritatea sa cu factorul de difuziune descris în 1930 de Duran-Raynolds și alții. În 1933, Vaubel (după 460), publică unele observații care sugerează pentru prima dată posibilitatea producerii in vitro de mucopolizaharide,

în culturi de țesuturi. El constată apariția unor substanțe vîscoase în medii de cultură de țesut sinovial.

Toate varietățile de mucopolizaharide descoperite de Meyer (288) și colab. au fost denumite acide deoarece conțineau în moleculă acizi uronici și radicalii sulfați. Către sfîrșitul celui de al treilea deceniu al veacului nostru Hismanura (cit. de 198), atrage atenția asupra existenței în osul demineralizat a unor substanțe care conțin hexozamine, dar sînt lipsite de acizi uronici. Aceste mucopolizaharide au fost denumite neutre.

Cercetările actuale evidențiază că mucopolizaharidele se împart în acide și neutre. Histochimia evidențiază în grupa celor acide, subgrupele sulfatate și nesulfatate iar în grupa celor neutre subgrupele fără acizi sialici și cu acizi sialici. Împărțirea în neutre și acide este improprie datorită prezenței în MPZ neutre a acizilor sialici ce sînt mai puternici decît cei uronici.

Clasificarea nu apare tot atît de improprie și din punct de vedere histochimic deoarece mucopolizaharidele acide fixează intens coloranții bazici, devenind mai mult sau mai puțin metacromatice pe cînd MPZ neutre cu anumite excepții rămîn ortocromatice.

Variațiile de pH ale soluției de colorant și tehnicile de metilare și saponificare permit să se împartă în sulfatate și nesulfatate, iar prin extracții enzimatice să se identifice dacă este vorba de acid hialuronic, condroitin sulfat A, C sau heparină.

MPZ ortocromatice și PAS pozitive fac, în general, parte din grupa celor neutre. Aceste substanțe nu conțin în molecula lor acizi urcnici dar au deseori acid sialic. De aceea dispariția bazofiliei și reacția PAS sau diminuarea lor evidentă după extracții cu neuromidază constituie o metodă histochimică electivă de evidențiere a anumitor MPZ neutre.

Metacromazia MPZ și PAS pozitivitatea celor neutre nu este o regulă generală, dar constituie o importantă posibilitate de orientare histochimică.

S-au propus și alte clasificări ale mucopolizaharidelor. Ele se bazează în special pe variațiile cantitative ale componentelor glucidice. Prima și cea mai utilizată clasificare aparține lui Meyer (289) și este următoarea :

1. Mucopolizaharide, respectiv poliozide cu greutate moleculară mare conținînd hexozamine :
   a) acide (cu acizi uronici și grupe sulfat)
   b) neutre (fără acizi uronici sau grupe sulfat)
2. Mucoproteine, respectiv proteine combinate cu mucopolizaharide acide prin legături polare sau alt tip de legături labile.
3. Glicoproteine, respectiv substanțe cu proprietățile proteinelor ce conțin cantități apreciabile de hexozamine legate de proteine :
   a) glicoide (glicoproteine cu 0,5—4% hexozamine)
   b) mucoide (glicoproteine cu peste 4% hexozamine).

În ce privește biosinteza și structura chimică a polizaharidelor țesutului conjunctiv menționăm că progresele realizate în acest domeniu au fost realizate paralel cu perfecționarea metodelor de studiu biofizico-chimic. Ca metode clasice ale studiului chimic al polizaharidelor s-a

folosit degradarea în oligozaharide și metilarea. După aceasta a urmat descoperirea a o serie de tehnici noi ca spre exemplu : cromatografia pe hîrtie, cromatografia în gel, reducerea prin hidruri de bor cu un metal alcalin și studiile spectrelor infraroșii.

Pentru studiul biosintezei mucopolizaharidelor acide a fost mai întîi necesară izolarea diferitelor substanțe din complexe tisulare. Nu s-au obținut prin extracții cu solvenți în tampoane acide sau alcaline, hidroliză enzimatică, deproteinizări și fracționări (123). Ca urmare a folosirii acestor metode s-au evidențiat atît moleculele de mucopolizaharide cît și constituenții formării acestor substanțe complexe (124).

Molecula de MPZ acid rezultă din legarea chimică a doi constituenți fundamentali : hexozamină și acid uronic. Din această legătură ia naștere dizaharidul. Ei reprezintă monomerul ce va da naștere unui polimer cu greutate moleculară mai mare. Ulterior pe aceste molecule gigante se pot fixa radicalii sulfat. Biosinteza MPZ acide ar implica formarea hexozaminelor : hexozamina, element necesar și caracteristic al MPZ este derivatul cel mai răspîndit din hexoze prin înlocuirea unei funcții hidroxilice la nivelul $C_2$ cu o funcție amină. Funcția amină este totdeauna alăturată celei aldehidice. Înlocuirea hidroxilului cu amină nu se însoțește de nici o modificare a scheletului de atom de carbon al ozei. S-a putut realiza in vitro transformarea glucozei în glucozamină, în prezența unei surse de amină (glutamină sau acid glutamic) precum și a factorilor necesari trecerii grupelor amino de pe glutamină pe glucoză și la fixarea lor pe $C_2$.

Studii amănunțite asupra biosintezei MPZ au evidențiat succesiunea mai multor etape cuprinzînd procese de fosforilare, acetilare și de includere într-un complex nucleotidic după cum urmează :

— fosforilarea : hexoză plus fosforilare la $C_6$ duce la hexozo-6-fosfatul. Acesta este un proces enzimatic catalizat de fosforilaze și hexochinaze în prezența fosforului mineral și a adenozintrifosfatului ;

— aminarea : hexozo-6-fosfatul plus aminare duce la hexo-amino-6-fosfatul. Aminarea este catalizată de o transaminază în prezența glutaminei ;

— acetilarea : hexozo-amino-6-fosfatul plus uridin trifosfatul duce la complexul nucleotidic uridin-difosfo-acetil-hexozamin. Acest complex nucleotidic reprezintă produsul final al transformărilor glucozei în glucozamină. Datele de mai sus demonstrează să hexozaminele nu intră direct în sinteza MPZ ci doar sub forma de complexe nucleotidice. Așa s-ar explica și lipsa în țesuturi a hexozaminelor libere.

În ceea ce privește modul de formare a galactozaminei care intră în constituția condroitinului, condroitinsulfaților A, B, C și keratosulfatului există o serie de particularități. Galactozamina se poate forma : plecînd de la glucoză, prin epimerizarea glucozo-1-fosfatului sau a uridin-fosfat-acetil-glucozaminei ; sau plecînd de la galactoză printr-o interreacție galactoză-adenozintrifosfat. Și galactoza participă la sinteza MPZ tot indirect sau sub formă de complex nucleotidic.

În ce privește acizii uronici ei sînt acizi aldehide, avînd în moleculă o grupare acidă (—COOH) și o grupare aldehidică (H-C-O), derivînd din oxidarea funcției alcool primar a hexozei. În constituția MPZ acide animale cel mai răspîndit este acidul glicuronic constituind alături de

hexozamina corespunzătoare partea fundamentală a moleculei de acid hialuronic, acid sulfohialuronic, condroitinsulfaţii A şi C şi heparinei.

Relativ la acidul ioduronic, rezultatele unor cercetări indică acidul ascorbic ca precursor. Se pare că vitamina C ar fi un constituent de bază al unor mucopolizaharide.

Prin stabilirea unei legături oxidice între funcţia semiacetalică purtată de $C_2$ al acidului glicuronic şi funcţia alcoolică secundară purtată de $C_3$ al hexozaminei acetilate ia naştere un dizaharid ce reprezintă unitatea structurală fundamentală a MPZ acide. Hexozamia şi acidul uronic nu stabilesc legături directe ci prin intermediul complexelor nucleotidice în care se găsesc incluse, respectiv uridin-difosfo-acetil-galactozamino-sulfatul şi acidul uridin-difosfo-acetil-glicuronic. Sînt interesante lucrările lui Markovitz (cit. de 286), care demonstrează posibilitatea sintetizării in vitro a acidului hialuronic de către un extras de streptococi pus în incubaţie cu uridin difosfoacetilglucozamină, acid uridin difosfo-glicuronic-adenozin trifosfat şi clorură de magneziu. Una din proprietăţile fizico-chimice ale acidului hialuronic este vîscozitatea foarte mare a soluţiilor sale. Este probabil ca acidul hialuronic să joace un rol important în rezistenţa ţesuturilor la infecţii. El formează goluri care realizează bariere pentru răspîndirea infecţiei avînd importanţă în metabolismul ţesutului conjunctiv cît şi în circulaţia apei şi electroliţilor. Lucrările lui Duran-Raynalb (cit. de 249, 250) asupra factorului de difuziune, izolarea şi identificarea acidului hialuronic şi stabilirea faptului că proprietăţile factorului de difuziune se datoresc haluronidazei au demonstrat existenţa unui sistem enzimă-substrat, format din hialuronidază şi acid hialuronic. Reacţiile s-ar produce prin hidroliza acidului hialuronic la nivelul legăturilor glucozaminice. De asemenea la nivelul MPZ au loc procese de esterificare prin reacţia grupelor hidroxilice libere cu acizii minerali sau organici şi în primul rînd cu acidul sulfuric. El esterifică funcţia de alcool primar la $C_4$ şi $C_6$ al hexozaminei. Fixarea radicalilor sulfat pe molecula mucopolizaharidică se face în prezenţa şi cu participarea unui echipament enzimatic complex. Procesul este progresiv, formîndu-se la început esteri monosulfaţi şi apoi bi-, tri- şi tetrasulfaţi. Astfel au fost izolate diferite tipuri de condroitin sulfaţi. Condroitin-4-sulfatul izolat în stare pură de Krukenberg în 1884 (după 288), din cartilaj este omologat astăzi cu condroitinsulfatul A. Molecula lui este legată de proteinele din ţesut. Datorită prezenţei a două grupe sulfurice şi uronice molecula este încărcată negativ şi poate fi separată de aceea a acidului hialuronic sub acţiunea unui cîmp electric. Mult inferioară celei a acidului hialuronic, vîscozitatea soluţiei de condroitinsulfat este astfel încît puterea sa de reţinere a apei permite acestui compus să joace în ţesut un rol asemănător celui al acidului hialuronic. Mai mult, acest compus posedă proprietatea de a lega foarte puternic cationii prin intermediul grupelor sale sulfurice puternic disociate avînd astfel o funcţie de prim ordin în metabolismul ţesutului conjunctiv.

Din cordonul ombilical, valvulele cadiace, tendoane, a fost extrasă o substanţă asemănătoare, numită condroitinsulfatul C. Ulterior s-a descoperit condroitinsulfatul B, a cărui structură chimică este diferită de a celorlalţi condroitinsulfaţi, unitatea D-glicorozică fiind substituită prin unitatea alfa-ioduronică.

În ce privește biozinbaza mucopolizaharidelor neutre menționăm următoarele : MPZ neutre s-ar forma prin legarea covalentă a acizilor aminați, grupați în proteine sub formă de polipeptide cu glucidele de tipul oligo- și polizaharidelor. Componentele hidrocarbonate ale MPZ neutre pot fi împărțite în trei grupe: hexoze (glucoză, galactoză, manoză), pentoze (fucoză), hexozamine (glucozamină, galactozamină, monozamină) și acizi sialici. Sub denumirea de acizi sialici se definesc acizii neuraminici cu grupări substituite și în special varietatea H-acetil-neuraminică, singura evidențiată pînă acum la om. Ea a putut fi sintetizată ca produs de condensare aldolică, între manozamină și acid piruvic în prezența unei enzime denumite N-acetil acid neuraminic aldolază. Sinteza rezultă din condensarea a 3 și respectiv a 6 carboxili, spre a forma lanțul de 9 atomi de carbon necesari acidului N-acetil neuraminic. Aceeași enzimă care catalizează sinteza poate degrada acidul sialic în cele două componente constitutive, reacția fiind reversibilă. Primul acid sialic a fost izolat de către Blix din mucina glandei submaxilare bovine. Ulterior, au fost găsite componente de acest tip într-o mare varietate de mucoproteine și glicolipide ale diverselor țesuturi și lichide biologice. Menționăm de asemenea că reacția Ehrlich ce constă în obținerea unei colorații roșii strălucitoare cu reactivul p-dimetil-amino-banzaldehidă, pe care o dau majoritatea glicoproteinelor și glicolipidelor este datorită prezenței în aceste molecule a acidului sialic (132).

Referitor la MPZ trebuie să mai menționăm că există o corelație foarte strînsă între ele și componenta fibrilară. Astfel, s-a remarcat că grosimea fibrelor de colagen este funcție de tipul mucopolizaharidelor cu care vine în contact ; în prezența MPZ acide fibrilele formate in vitro sînt mai groase decît în prezența MPZ neutre. Meyer (291) consideră că MPZ prin structurile lor polare ordonate ar forma un fel de matrice pentru fiebrele de colagen, înmagazinînd informația prin fibrilogeneză asemănător cu acizii nucleici în procesul general de biosinteză a proteinelor. MPZ și fibrele de colagen ar forma o unitate morfofuncțională.

Totodată trebuie să arătăm că MPZ suferă cu progresiunea în vîrstă un proces de îmbătrînire caracterizat prin reducerea metabolismului, scăderea includerii de $S^{53}$, schimbări în compoziția lor chimică și creșterea timpului de înjumătățire.

Considerînd procesele metabolice de la nivelul colagenului și MPZ asupra cărora am insistat pînă acum, o mențiune specială trebuie făcută în legătură cu țesutul cartilaginos și osos ce prezintă particularități nete față de celelalte tipuri de țesuturi conjunctive.

La nivelul cartilajului se constată următoarele :

— Glicoliza este foarte accentuată explicînd astfel originea fosfaților anorganici necesari calcificării. Dintre enzime avem pe cele care catalizează sinteza glicogenului și foarte active următoarele : fosforilaza, 3-fosfogliceraldehidrogenaza, lacticodehidrogenaza și fosfoglicerilchinaza.

— Este prezent șuntul hexozomonofosfatic acesta avînd rol în fosforilarea pentozelor în vederea biosintezei nucleotidelor și a acizilor nucleici și fiind, în același timp, o sursă de energie și de producere a NADPE necesar în alte reacții de biosinteză. Enzima principală a acestei căi metabolice-glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza este prezentă.

— Ciclul Krebs se efectuează integral la nivelul cartilajului. S-a evidenţiat prezenţa următoarelor enzime : citrogenaza, aconitaza, izocitricdehidrogenaza, succindehidogenaza, fumaraza, malicdehidrogenaza. S-a constatat că malicdehidrogenaza scade în cursul dezvoltării iar izocitricdehidrogenaza, succindehidrogenaza, fumaraza, malicdehidrogenaza. os nu s-au putut evidenţia următoarele enzime ale ciclului Krebs : succinildehidrogenaza, fumaraza, malidehidrogenaza (280).

— În ce priveşte metabolismul MPZ s-a considerat că în cartilaj are loc o intensă sinteză a acestora. Se consideră că ar fi unele particularităţi în ce priveşte procesul de sulfurare evidenţiindu-se că acesta este stimulat de glutamine, nucleotide şi clorura de magneziu, fapt evidenţiat experimental in vitro (335). De asemenea s-a pus problema simultaneităţii sintezei MPZ şi a fixării lor pe proteine sub forma complexului protein-mucopolizaharide, Campo (după 399), arată că proteinele şi MPZ se sintetizează simultan iar incorporarea lor ar avea loc la nivelul condrocitelor. Totodată s-a constatat că cuprul stimulează sinteza MPZ.

În rest constatăm la nivelul cartilajului existenţa biosintezei proteinelor şi metabolismul obişnuit al acizilor nucleici.

În ce priveşte metabolismul osului se consideră că principalele căi metabolice sînt prezente şi aici, diferenţele fiind mai mult de ordin cantitativ decît calitativ.

# II

## HISTOLOGIA ŞI HISTOFIZIOLOGIA ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Ţesutul conjunctiv alcătuieşte un sistem multifactorial. Indiferent de sectorul din organism în care este inclus, el prezintă particularităţi proprii de structură şi funcţie. În fiecare organ există un suport conjunctiv format din celule, fibre şi substanţă fundamentală, care nu se mărgineşte însă la un rol pasiv de susţinere, el intervenind atît din punct de vedere chimic cît şi fizic în activitatea parenchimului.

Elementele cele mai active ale acestui ţesut sînt celulele conjunctive. Iniţial, ele derivă din celulele embrionare ale mezenchimului primitiv, celule dotate cu o mare capacitate de multiplicare şi potenţialităţi adaptative considerabile. Din aceste elemente derivă direct sau indirect toate celulele întîlnite în diferitele varietăţi de ţesut conjunctiv.

Între aceste celule se găseşte substanţa fundamentală conjunctivă, complex proteic şi mucopolizaharidic aflat într-o infinită mişcare. Ea constituie un veritabil mediu intern al organismului. Metabolismul ţesutului conjunctiv este comandat de celule iar substanţa fundamentală este cea care suferă influenţa directă a activităţii acestora, pe calea ei fiind dirijate toate funcţiile ţesutului conjunctiv ea avînd un rol esenţial şi în întreaga patologie a conjunctivului.

Formaţiunile fibrilare : colagene, elastice, reticulinice, proteine foarte caracteristice fiecărui metazoar, corespund schematic formaţiunilor celulozice ale organismelor vegetale. După varietatea de ţesut conjunctiv aceste formaţiuni domină morfologia sau, din contră, nu reprezintă decît un element accesor dintotdeauna prezent. Remarcăm faptul că elementele fibrilare au proprietăţi mecanice esenţiale dînd ţesutului conjunctiv rezistenţă şi soliditate şi reprezentînd aproape 30% din greutatea organismului uman (353).

Solidarizarea acestor trei elemente ale ţesutului conjunctiv, este în mare parte asigurată şi de legăturile sanguine. Nu se poate separa decît

foarte artificial, studiul capilarelor sanguine, în a căror membrană pericapilară un loc esențial este ocupat de ponderea substanței fundamentale, de cel al țesutului conjunctiv ce constituie elementul interpus între parenchim și vase.

Ținînd cont de aceste caractere generale, țesuturile conjunctive se împart în : nediferențiate, diferențiate.

Dintre cele nediferențiate menționăm : mezenchimul și țesutul conjunctiv al cordonului ombilical sau gelatina lui Wharton.

Dintre țesuturile conjunctive diferențiate remarcăm patru mari grupe în funcție de caracterele substanței fundamentale :

a) substanța intercelulară (fundamentală) rămîne într-o stare de sol. coloidal (lichidă) ca și plasma sîngelui și a limfei. În această plasmă se găsesc albumine, globuline și fibrinogen care participă la coagulare (transformarea acestei substanțe fundamentale din sol în gel) ;

b) substanța intercelulară devine mai vîscoasă, ea conține mucopolizaharide și mucoproteine. În raport cu gradul de polimerizare a acestora substanța fundamentală în mod normal este într-o stare de gel. În această matrice apar fibrele care au caractere morfologice distincte, fiind constituite din proteine variate. Astfel constituit, această dispoziție reprezintă țesutul conjunctiv în sens restrîns sau cum mai este numit — țesut conjunctiv fibros ;

c) substanța intercelulară formează o matrice solidă și elastică, în care uneori există fibre însă greu de evidențiat. Este vorba de țesutul cartilaginos ;

d) substanța fundamentală împreună cu componenta fibrilară pot constitui o matrice solidă și lichidă datorită unui conținut crescut de săruri de calciu și magneziu. Este vorba în acest caz de țesutul osos.

Considerînd elementele constitutive de bază ale acestor tipuri de țesuturi conjunctive, este necesar a releva cîteva aspecte histologice și histofiziologice, de dată recentă, indispensabile înțelegerii mecanismului complex al afectării conjunctivului și a factorilor exo- și endogeni, ce influențează acest proces.

1. **Componenta celulară.** Din punct de vedere citologic se constată la nivelul țesutului conjunctiv un foarte accentuat polimorfism, elementele celulare putînd fi grupate în două mari categorii : autohtone și alogene. Dintre cele autohtone cităm : celula mezenchimală, celulele fibrocitare, celulele histiocitare, mastocitele și plasmocitele, iar dintre cele alogene reprezentate prin diferite elemente provenite din sînge, remarcăm : neutrofilele, eozinofilele, limfocitele, monocitele care sub aspect cantitativ și calitativ au o anumită specificitate îndeosebi în diferitele procese patologice : în inflamația acută predomină neutrofilele, în inflamațiile cronice limfocitele și fibroblaștii, în procesele reparative postinflamatorii macrofagele și mastocitele, peritumoral limfocitele, plasmocitele, iar în procesele alergice sau parazitare eozinofilele. În afară de aceste elemente celulare menționate există celule conjunctive ce prezintă particularități legate de varianta de țesut conjunctiv căreia îi aparțin. Astfel se pot cita : cromatocitele din iris, membrana coroidă a ochiului, pia mater și organele senzoriale, tenocitele din tendoane, condrocitele și condroblastele din țesutul cartilaginos, osteocitele și osteoblaștii din țesutul osos.

Considerînd această multitudine de celule trebuie, dintr-un început, să reținem faptul că celula mezenchimală derivată din diferitele segmente ale mezodermului este elementul princeps al seriei conjunctive. Celulele mezenchimale care rămîn inițial în organele hemato-formatoare alcătuiesc ca prim stadiu de diferențiere celulele reticulare, în timp ce elementele mezenchimale, care migrează cu vasele, alcătuiesc celulele histiocitare. Celulele reticulare sînt cu predominanță sanguino-formatoare, iar celulele histiocitare sînt viscero-formatoare.

Celula reticulară, element caracterizat prin dispoziția în placarde cu limite celulare neclare, citoplasma redusă, policromatofilă, cu granulații azurofile și cromatina dispusă în rețea, se poate diferenția în următoarele elemente :

— hemocitoblast, celulă liberă nesincițială cu citoplasma redusă, bazofilă, element ce va genera toate celulele seriei sanguine ;

— celula reticulo-endotelială, care trecînd în circulație reprezintă monocitul ;

— plasmocitul, adipocitul, fibrocitul, macrofagele și eozinofilele tisulare.

Celula histiocitară ce inițial constituie histiocitoblastul, element de tip reticular cu diferențiere tisulară ovalar, cu nucleu perpendicular pe axul mare al celulei și cromatina situată central în strii paralele, se diferențiază în următoarele linii celulare :

— linia sanguină (foarte rar) ;
— monocit ;
— celule endoteliale ce intră în constituția capilarului banal ;
— fibroblaști și fibrocite de diferite tipuri ;
— adipocite, plasmocite, macrofage, eozinofile tisulare, osteoblaști și condroblaști.

Din multitudinea celulelor constitutive ale țesutului conjunctiv ce recunosc așa după cum am văzut o origine mezenchimală comună, vom prezenta unele date recente privind îndeosebi acele elemente celulare ce intervin în procesul de fibrilogeneză, considerînd după părerea noastră că perturbarea tocmai a mecanismului genezei fibrilare reprezintă elementul cheie în patogeneza bolilor de colagen.

*Fibroblastul*. Este elementul principal și predominant al țesutului conjunctiv, avînd o mare capacitate de diferențiere, putînd astfel genera numeroase alte elemente celulare ale seriei conjunctive.

Microscopia electronică evidențiază la nivelul fibroblastului existența unei duble membrane plasmatice între care se găsește un spațiu clar cu grosimea de 5 Å. Cele două foițe ale membranei de consistență densă sînt alcătuite din macromolecule proteice fibroase, dispuse tangențial pe suprafață, în timp ce stratul interpus între ele este format din două grupe monomoleculare de acizi grași. Mitocondriile și reticulul endoplasmic de tip rugos, sînt bine reprezentați.

Microscopia optică demonstrează exsitența în citoplasma acestei celule a unor granulații colorabile metacromatic cu albastru de toluidină, considerate drept manifestări morfologice ale elaborării de mucopolizaharide. Se constată de asemenea existența unui ritm mitotic variabil în funcție de specia animală și organul în care este situat. Fibrocitul poate îmbrăca diverse aspecte funcționale prin înmagazinarea de diferite sub-

stanţe ca spre exemplu, grăsimi (adipocitul fibrocitar), sau pigmenţi (fibrocitul pigmentar).

Sub aspect histochimic, se constată în fibrocit reacţii pozitive pentru beta-galactozidază, aminopeptidază, lipază, reacţie slabă pentru fosfataza acidă şi alcalină pentru esteraza nespecifică şi pentru M-acetil-beta-glucozaminidază. Se constată, de asemenea, o bogată activitate a enzimelor ciclului Krebs (succindehidrogenaza, malicodehidrogenaza, izocitricodehidrogenaza), a glicolizei anaerobe (lactico-dehidrogenaza, alfa-glicerofosfatdehidrogenaza) şi a diaforazei (328).

Se constată, de asemenea, că fibroblastele, în funcţie de vîrsta lor, de organul unde se află şi de momentul funcţional, se pot diferenţia enzimatic şi prezintă aspecte metabolice care permit individualizarea şi detaşarea lor din marea masă fibroblastică. Cele mai active sînt celulele tinere, fibroblaştii, care se caracterizează prin foarte intense reacţii enzimatice oxido-reductoare aerobe şi anaerobe. Activităţi intense prezintă enzimele şuntului pentozic, hidrolazei de tipul fosfatazelor şi ATP-azelor sau hidrolazele acide (enzime lizosomale).

Totodată prezenţa în aceste celule a unei reacţii intense pentru uridindifosfoglicuronic acid epimerază (120), enzimă implicată în procesul de sinteză a mucopolizaharidelor substanţei fundamentale şi totodată reacţia intensă prin hidroxiprolinopimeraza, enzimă legată de geneza macromoleculei de colagen, demonstrează participarea activă a fibroblaştilor la metabolismul constituenţilor de bază ai ţesuturilor conjunctive.

În ţesuturile adulte fibrocitele prezintă o activitate metabolică mai puţin intensă, dar există din acest punct de vedere posibilitatea diferenţierii lor în funcţie de ţesutul unde se află. Astfel, fibrocitele mezenterului prezintă o reacţie scăzută a enzimelor şuntului pentozic în timp ce fibrocitele ce se găsesc în corionul mucoaselor digestive şi respiratorii prezintă activităţi mult mai puternice pentru enzimele aerobe (citocromooxidaza, diaforaza, aminooxidaza), pentru ATP-ază şi pentru unele enzime lizosomale (arilsulfataza). Aceasta se înscrie pe linia demonstrării existenţei unui tip metabolic al fiecărui ţesut şi organ.

Remarcăm, de asemenea, că sub acţiunea unor toxici de tipul 6-aminonicotinamidei, sub acţiunea variaţiei concentraţiilor unor ioni metalici (fier), sub acţiunea unor factori inflamatori sau hormonali, fibroblastul îşi modifică aceste caractere metabolice prezentînd o serie de particularităţi :

Sub aspect funcţional, remarcăm faptul că fibroblastul prezintă o capacitate motorie caracterizată prin existenţa unor mişcări interne vizibile la microscopul cu contrast de fază, modificările sub influenţa a diferiţi factori (temperatură, ATP) şi mişcări de deplasare în masă cu ajutorul pseudopodelor ce constituie o reţea contiguă la nivelul ţesutului conjunctiv şi o capacitate elaboratoare, fibroblastul fiind direct implicat în sinteza de colagen şi de produşi mucopolizaharidici sulfataţi de tipul acidului hialuronic şi a condroitinsulfaţilor A şi C. Fiind implicat în sinteza de colagen, proteină fibroasă cu proprietăţi antigenice, fibroblastul este considerat în ultimul timp că prezintă tot mai multe implicaţii în fenomenele imunologice şi în manifestările patologice ale răspunsului

imun ca spre exemplu în fenomenele de autoimunitate din bolile de colagen (240, 242).

De asemenea trebuie să mai menţionăm că în fibrocit există un bogat sistem enzimatic care poate interveni în sinteza şi degradarea lipidelor, celula fibrocitară putînd suferi o diferenţiere spre adipocit.

*Histiocitul.* Este un element celular ce îmbracă forme foarte variate, în cadrul cărora putem deosebi două categorii importante : histiocitele nediferenţiate (histiocite limfocitiforme) şi histiocitele diferenţiate, care după specificul lor pot fi : fagocitare (macrofage), specializate în sinteza de proteine (histioplasmocite) sau adaptate la unele funcţii speciale (adipocitul histiocitar, histiocitele pigmentare etc.). Remarcăm faptul că aceste forme pot trece una în cealaltă sub influenţa a diferiţi factori. De asemenea repartiţia topografică în ţesutul conjunctiv a histiocitelor este variabilă ; astfel de exemplu, histiocitele limfocitiforme sînt foarte rare în ţesutul conjunctiv lamelar, şi foarte numeroase în corionul mucoasei bronşice şi intestinale.

În ce priveşte funcţia de macrofage, pe care o atribuim unor histiocite, trebuie să precizăm că înţelegem prin aceasta proprietatea unor celule conjunctive de a fi capabile de fagocitoză, termenul de macrofag nereprezentînd, de fapt, decît o capacitate funcţională şi nu o specie particulară de celule.

În acest sens, trebuie să arătăm că de histiocitele macrofage se leagă noţiunea de sistem reticulohistiocitar, înţelegînd prin aceasta ansamblul elementelor cu proprietăţi fagocitare (histiocite, reticulocite, unele celule endoteliale, splenocitele, celulele Kupffer etc.). După unii autori acest sistem ar fi format dintr-o serie de elemente constante, alcătuind sistemul reticulo-histiocitar propriu-zis şi o serie de elemente ce devin apte de fagocitare în anumite situaţii funcţionale, putînd îngloba în acele condiţii şi diferiţi coloranţi vitali.

Sub aspect funcţional, histiocitul prezintă proprietăţi de: fagocitoză, pinocitoză, rofeocitoză şi secretorii.

Prin pinocitoză înţelegem capacitatea membranei de a emite prelungiri şi de a îngloba astfel în celulă diferiţi corpi străini ce apoi sînt distruşi, iar prin rofeocitoză fenomen demonstrat electronomicroscopic se înţelege posibilitatea membranei de a se învagina în interior după prealabila absorbţie a diferiţi corpi străini pe care apoi de asemenea îi înglobează şi îi distruge (83).

În ce priveşte capacitatea secretorie a histiocitului trebuie arătat că şi aici întîlnim granulaţiile bazofile, metacromatice ce sînt puse în legătură cu sinteza de mucopolizaharid. De asemenea, subliniem faptul că aspectele electrono-microscopice ale ergastoplasmei cît şi bogăţia de granulaţii ribonucleice sînt de natură a demonstra că la nivelul histiocitului avem de a face cu o sinteză activă de colagen (168), mucoproteine (178) şi globuline (341). În ce priveşte sinteza colagenă se consideră că celula histiocitară ar sintetiza doar oligomeri, polimerizarea acestora făcîndu-se în spaţiile intercelulare.

Referitor la eliberarea în exterior a acestor produşi de sinteză, cercetările electrono-microscopice arată fie acumularea masivă de proteine şi unităţi colagene în cisternele ergastoplasmice şi apoi filtrarea acestora

prin membranele celulare (excreție de tip merocrin), fie dislocarea celulelor din clasmatoză și eliberarea astfel a produșilor de sinteză (secreție de tip holocrin). Se consideră de asemenea și posibilitatea existenței secreției de tip holomerocrin.

Tot la nivelul histiocitului trebuie să menționăm posibilitatea acumulării de lipide, fosfolipide și pigment din mediul exterior prin pinocitoză.

Referitor la originea histiocitului trebuie precizat că este multiplă, el putînd proveni din celula mezenchimală, din fibroblaste, din celulele endoteliale (capilare afuncționale ale căror celule endoteliale devin histiocite), din pericite, din celulele musculare netede, arteriale uneori, din microglia țesutului nervos.

Concluzînd asupra histiocitului, relevăm că acesta nu reprezintă un tip celular stabilizat, el fiind capabil de a lua numeroase aspecte morfologice în raport cu diversele sale stări funcționale.

*Plasmocitul.* Este un element polimorf. Microscopia electronică relevă prezența la nivelul său a unor saci ergastoplasmici dispuși concentric, aplatizați, avînd numeroase granule ribonucleice. Aparatul Golgi prezintă o serie de modificări în funcție de activitatea celulară, fapt pus în legătură cu capacitatea de sinteză proteică a acestei celule (484). Plasmocitele sînt dispuse, în general, în jurul vaselor și cresc considerabil cantitativ în inflamația cronică, grefe și în procesele metastatice canceroase. Uneori în citoplasmă apar niște granule de substanță hialină numite corpii Russel, în ultimul timp puși în legătură cu sinteza de mucopolizaharid (342).

Sub aspect funcțional, plasmocitele sînt legate în principal de sinteza globulinică, în acest sens pledînd o serie de elemente. Astfel, la peștii elasmobrahieni se constată prezența plasmocitelor în splină și a globulinelor în ser, în timp ce la teleosteeni nu există plasmocite în splină și nu se găsesc nici globuline în ser. Tot în această serie de argumente cităm: creșterea globulinelor în mielomul multiplu și cercetările cu izotopi radioactivi ($C^{14}$, $S^{34}$, $P^{32}$) care indică în mod diferențiat sinteza de globuline și nu de nucleine în plasmocit.

Unii consideră dată fiind proprietatea comună de sinteză proteică a histiocitului și plasmocitului, aceste două elemente drept stadii funcționale ale aceleiași celule.

*Mastocitul.* În 1879, Ehrlich (citat după 285), descoperă mastocitul, celulă cu granulații bazofile ce devin metacromatice tratate cu albastru de toluidină.

Microscopia electronică aducînd date noi privind această celulă, arată existența unei membrane plasmatice foarte fine și pe alocuri discontinue, corespunzînd, probabil, procesului de eliminare în exterior a granulațiilor intracitoplasmatice. Aceste granulații se prezintă fie de aspect reticular, fie filamentar concentric, între ele existînd un spațiu clar intergranular în care se recunosc vezicule fără o organizare precizată. Mitocondriile sînt foarte rare și puțin distincte. Foarte frecvent, nucleul apare cu un conținut granulos ca și cum ar fi degenerat. În general, toate infrastructurile mastocitului sînt în aparență nedefinite și neregulate. Studiile biochimice au stabilit că mastocitul elaborează 3 produși

ce sînt eliberați în mediul exterior prin mecanism holomerocrin. Acești produși sînt : heparina, histamina și 5-hidroxi-triptazina. În ultimul timp, se consideră că mastocitul intervine și în geneza mucopolizaharidelor. Unii autori socotesc că această celulă fixează mucopolizaharidele în exces iar apoi le eliberează în funcție de necesitățile metabolice.

2. **Substanța fundamentală.** Încă din 1870, Jusque (citat de 10) afirma că între celule și fibre se găsește un lichid emanat de sînge respectiv limfa interstițială. În 1871, Rolle (citat de 98) consideră că există o substanță mucinoasă deosebită de limfă. Actualmente, se consideră că substanța fundamentală reprezintă un sistem multifazic, componentele cele mai importante ale ei fiind mucopolizaharidele și acidul hialuronic, ea fiind distribuită în spațiile dintre componentele celulară și fibrilară, ale țesutului conjunctiv și intervenind în variate procese fiziologice și patologice (501, 339). În principal, la nivelul substanței fundamentale întîlnim două faze (51) : faza amorfă lichidă și faza fibrilară compactă, faze care nu reprezintă decît starea complexelor coloidale respective. Structura morfologică a acestor faze este dependentă după unii și de starea grupărilor sulfhidrilice ale albuminelor componente. Astfel substanțele care blochează aceste grupări determină lichefierea substanței fundamentale, pe cînd cele care refac grupările sulfhidrilice restabiliesc condensarea sa. De asemenea, substanța fundamentală poate suferi procese de colagenizare caracterizate prin impregnarea cu colagen fie în mod reversibil, fie în mod ireversibil, în acest din urmă caz generînd scleroza. Modificările de topire, condensare și colagenizare ale substanței fundamentale, modificări care determină în anumite condiții aspecte lezionale importante și adesea ireversibile sînt dependente de numeroși și variați factori. Substanțele colinergice și adrenergice determină schimbări în acest sens. În general, substanțele adrenergice favorizează condensarea pe cînd cele colinergice topirea substanței argentofine. De asemenea în aceste procese un rol important îl are și sistemul nervos central (426).

Distribuția substanței fundamentale în organismul uman și animal are un caracter de sistem constituind pentru fiecare organ un schelet arhitectonic armonios, care asigură atît unitatea morfologică cît și unitatea funcțională și reactivă a organului respectiv.

Substanța fundamentală apare încă din primele faze ale ontogenezei (334), cercetări recente părînd să ateste rolul inductor al acesteia în procesele morfogenetice (59, 502).

*Microscopia optică* evidențiază substanța fundamentală ca fiind o masă omogenă, lipsită de birefringență prin examinare în contrast de fază.

*Microscopia electronică* relevă substanța fundamentală ca fiind alcătuită din filamente reticulare vagi iar, pe alocuri, din vacuole inframicroscopice înconjurate de substanță densă. Gradul său de polimerizare pare a fi direct proporțional cu capacitatea de refringență simplă.

În ce privește elaborarea substanței fundamentale (59, 461), se recunosc două procese : unul celular și altul pe seama materialului provenit din sînge. Procesul celular de sinteză a substanței fundamentale și-ar avea sediul în fibroblaste, în histiocite și în mastocitele perivasculare. Mastocitele ar deversa în sînge prin mecanism merocrin mucoproteine,

care apoi pe cale sanguină ar fi transportate în spaţiile interfibrilare şi înglobate în substanţa fundamentală. În ce priveşte mecanismul biochimic al acestei sinteze celulare, se consideră că materia primă ar fi reprezentată de glicogen ce ar suferi procese de fosforilare sub influenţa fosfatazelor (122, 460). În lanţul de reacţii, un rol deosebit ar reveni fosfatazei alcaline, uridin-nucleotidului, sulfatazelor şi vitaminei A.

Referitor la compoziţia chimică a substanţei fundamentale trebuie să remarcăm, în afara apei, substanţelor anorganice, proteinelor, complexelor glucoproteice şi mucopolizaharidelor, importanţa deosebită a acidului hialuronic, ce împreună cu hialuronidaza constituie un sistem fermentativ de însemnătate primordială în histofiziologia substanţei fundamentale.

Acidul hialuronic este foarte răspîndit în organismul uman şi animal el găsindu-se în spaţiile interstiţiale, în capilare, precum şi în numeroase medii lichide şi semilichide ale organismului, cărora le conferă vîscozitatea şi participă la coeziunea elementelor constitutive. El se găseşte astfel în corpul vitros, gelatina Wharton, în nucleul pulpos al discului intervertebral, în coroana radiară a ovulului, în tegumente, în teritoriile regenerate, în ţesuturile tumorale. Cantitatea de AH este mai mare la embrionii tineri decît la indivizii maturi sau bătrîni.

Studiindu-se pelicule foarte fine de AH (pelicule uscate preparate din soluţii apoase) la microscopul electronic s-a constatat că structura acestuia variază în raport cu concentraţia sa. În concentraţii mai diluate, peliculele sînt fără structură, de grosimi inegale, conţinînd adesea lacune; în concentraţii mai mari se formează filamente fine ramificate anastomozate. Astfel, se pare că acidul hialuronic în ţesuturi se găseşte fie sub forma unor mase compacte fie sub forma unor filamente sau fibrile.

Acidul hialuronic reprezintă una din principalele componente ale interstiţiului, respectiv al substanţei fundamentale, avînd un rol important atît în procesele metabolice cît şi în bilanţul hidric, constituind o barieră vîscoasă care poate fi modificată prin intervenţia unor substanţe variate. În acelaşi timp, AH are şi o importantă acţiune bactericidă şi virulicidă. El pare să fie secretat de mastocite şi fibroblaste, sau după alţi autori aceste elemente celulare ar avea un rol important prin enzimele lor în diferenţierea, precipitarea şi depunerea acidului hialuronic în ţesuturi.

Depolimerizarea acidului hialuronic se realizează în mod specific numai prin hialuronidază, deşi mărirea permeabilităţii se poate realiza prin intermediul unor factori ergonali : vitamina $B_6$, vitamina C, hormoni etc., aceste substanţe neputînd însă produce hidroliza acidului hialuronic.

Producerea AH este stimulată de hormonii estrogeni, androgeni, hormonul somatotrop, ACTH şi hormonii corticosuprarenali.

În ce priveşte hialuronidaza, ea reprezintă un complex de fermenţi proteici care depolimerizînd acidul hialuronic posibil şi pe cel condroitinsulfuric le reduce vîscozitatea şi măreşte permeabilitatea.

Hialuronidaza se găseşte în testicul, spermă, spermatozoizi în cantitate crescută. Acţiunea de depolimerizare a HD este complexă. Într-un prim timp se distrug legăturile dintre gruparea polizaharidică şi cea proteică. Continuarea procesului de depolimerizare determină scăde-

rea vîscozităţii, iar în cele din urmă hidroliza AH. Hialuronidaza are o acţiune strict specifică, acţiune care corespunde unei anumite structuri a acidului hialuronic, iar dezvoltarea ei aşa cum a fost demonstrată pe diferite culturi microbiene are un caracter adaptativ faţă de structura substratului glicoproteic.

Activitatea HD este stimulată de corpul galben, de histamină, lecitină, cisteină, glutation, precum şi prin ionii de calciu şi extirparea corticosuprarenalelor. Mediatorii chimici adrenalina, acetilcolina, ionii de calciu şi potasiu favorizează acţiunea HD, mai ales prin anihilarea acţiunii inhibitoare a heparinei. O serie de substanţe inhibă acţiunea HD. Cele mai importante sînt heparina şi substanţele specifice anti HD din ser. Corpii steroizi (colesterolul, estrogenii, sărurile biliare) extract de suprarenală, cortizonul, ACTH au de asemenea o acţiune inhibitoare.

Sistemul fermentativ HD—AH participă la o serie de procese fiziologice şi patologice pe care vom încerca să le analizăm pe scurt.

Fecundarea ovulului se realizează prin participarea importantă a acestui sistem fermentativ. Ovulul este înconjurat de o coroană de celule, care sînt cimentate prin AH, această capsulă împiedicînd fecundarea. Distrugerea prin depolimerizare a acidului hialuronic dizolvă această capsulă şi mărind permeabilitatea celulei favorizează pătrunderea spermatozoidului după care are loc rapid polimerizarea, ovulul devenind nepenetrabil pentru alţi spermatozoizi. Adăugarea de HD în spermă măreşte pînă la de 6 ori capacitatea de fecundare a spermei. HA se găseşte atît în lichidul spermatic cît şi în spermatozoizi, formarea ei fiind legată de spermatogeneză. Se găseşte în cantităţi reduse în testiculii criptogenetici, imaturi, senili, cu o slabă activitate spermatogenetică. Absenţa sau alterarea HD testiculare, dar mai ales dezvoltarea unor substanţe anti HD explică un număr însemnat de sterilităţi masculine.

Permeabilitatea tisulară şi capilară este un fenomen complex, care este influenţat de factorii hormonali, vitaminici, nervoşi, un rol important avîndu-l şi sistemul fermentativ HD—AH. Astfel, administrarea de HD sau de extracte testiculare, măreşte permeabilitatea tisulară şi capilară participînd şi la mecanismele de reglare a echilibrului hidric. Se pare că instalarea narcozei se face prin intermediul acestui sistem fermentativ.

HD mai are capacitatea de a sedimenta eritrocitele, necunoscîndu-se încă semnificaţia fiziologică şi patologică a acestui fenomen.

Sistemul fermentativ HD—AH mărind permeabilitatea şi scăzînd vîscozitatea tisulară, reprezintă un factor de agresiune, care favorizează difuzarea microbilor, toxinelor şi chiar a celulelor tumorale.

Referitor la metabolismul substanţei fundamentale o menţiune aparte trebuie făcută asupra modificărilor de vîrstă ale sale. Procesul de îmbătrînire a substanţei fundamentale, deşi începe precoce, aproximativ la 30 de ani, prezintă intensităţi variabile care nu diferă numai de la individ la individ ci chiar de la organ la organ. Astfel, la nivelul substanţei fundamentale se constată o condensare masivă, paralelă cu apariţia de zone intens argentofile. Paralel cu aceste modificări se produce impregnarea cu colagen, cu substanţă hialină, cu săruri calcare, uneori chiar cu amiloid, ducînd astfel la procese ireversibile de scleroză acelulară, caracteristice senilităţii (221). Sub aspect biochimic, se consideră că în

procesul îmbătrînirii substanței fundamentale un rol important ar avea transformarea grupărilor sulfhidrilice în grupări disulfidice.

Analizînd substanța fundamentală, o mențiune obligatorie trebuie făcută asupra membranelor bazale. Se cunoaște astăzi, existența subepitelii (rinichi, bronșii, epiderm) a unei membrane fine netede, refringente cu structură amorfă (472).

Microscopia electronică o prezintă a fi constituită din fibrile colagene cu periodicitate de 100 Å, între fibrile fiind un material amorf, omogen. Densitatea microelectronică a bazalei prezintă variații importante în funcție de gradul de polimerizare a substanței fundamentale cu predominanță mucopolizaharidică din care este constituită. De remarcat faptul, că există variații în ce privește raportul dintre fibrele colagene și substanța fundamentală la nivelul diferitelor sectoare din organism, unde întîlnim membrane bazale (336). Evidențiem, de asemenea, faptul că bazalele nu sînt complet edificate la naștere, ele structurîndu-se definitiv abia în jurul vîrstei de 3 ani. Totodată menționăm că celulele neoplazice invazive depășesc bazala pe care o rup.

La nivelul endoteliilor capilare întîlnim o membrană bazală de tip special numită membrană pericapilară constituită în afară de elementele obișnuite ale bazalei și din niște celule de tip special numite pericite. Este necesar, în lumina ultimelor cercetări, a se deosebi pericitele lipsite de proprietăți contractile de celulele Rouget pe care le întîlnim îndeosebi la rozătoare. S-a demonstrat în ultimul timp că pericitele ar prezenta proprietăți ce ar justifica înglobarea lor în sistemul reticulohistiocitar, cu atît mai mult cu cît originea lor pare a fi histiocitoblastul.

Remarcăm, de asemenea, faptul că membrana pericapilară prezintă variații după sectorul din organism, unde se găsește, atît sub aspect cantitativ și calitativ al constituenților săi cît și privind raporturile cu membranele bazale ale epiteliilor.

Deși foarte subțire, membrana pericapilară menține integritatea capilarului căruia îi conferă rezistență și totodată elasticitate. Rolul deosebit al membranei pericapilare, comparativ cu cementul intercelular, reiese din experiențele făcute cu hialuronidaza testiculară. Această enzimă nu are efect asupra cementului intercelular dar acționează asupra membranei bazale determinînd apariția de peteșii hemoragice.

Funcție de caracterele membranei pericapilare, cercetări electronomicroscopice deosebesc existența a două tipuri de capilare : continue, cu celule endoteliale și membrană capilară continuă, și discontinue ; în funcție de felul celulelor endoteliale, și de existența sau absența pericitelor se disting alte trei subtipuri : tipul I — fără pericite, tipul II cu pericite și fără membrană bazală, tipul III cu pericite și cu membrană bazală discontinuă. În acest sens trebuie menționat că cercetările histochimice arată că anumite teritorii posedă condiții morfologice care permit apariția leziunilor fundamentale din colagenoze, iar prin prisma teoriei imunitare se poate adăuga că există posibilitatea formării de anticorpi împotriva unor anumite structuri chimice, caracteristice pentru un teritoriu sau altul. În acest sens, al componentei patogene imunologice în colagenoze, pericitele par a avea un rol din ce în ce mai bine evidențiat (231).

Tot referitor la membrana pericapilară, trebuie să menţionăm că enzimele depolimerizante şi polimerizante ale mucopolizaharidelor îi pot modifica vîscozitatea, iar prin aceasta influenţează direct permeabilitatea capilară. Aceste schimbări se repercută direct asupra organelor cu care vin în contact membranele pericapilare. Printre factorii polimerizanţi şi depolimerizanţi ce acţionează la acest nivel, în afară de cei evidenţiaţi cu ocazia prezentării sistemului fermentativ hialuronidază-antihialuronidază mai cităm : anoxia ca un depolimerizant major şi influenţa exercitată de către sistemul nervos, influenţă asupra căreia există încă multe puncte contradictorii în literatura de specialitate.

Considerînd cele de mai sus, se poate conclude că sistemul capilar constituie o unitate funcţională în care componenta conjunctivă are un rol deosebit în procesele de permeabilitate. Cunoaşterea mecanismului permeabilităţii capilare, a permis înţelegerea etiopatogenei a numeroase maladii şi îndeosebi a conjunctivozelor, în care reacţia vasculară se situează printre primele manifestări histopatologice.

Tot legat de substanţa fundamentală conjunctivă este necesar a face o menţiune asupra noţiunii de stromă. Este cunoscut astăzi că în spaţiile intercelulare ce comunică cu zona dintre epiteliu şi bazală, se găseşte o atmosferă conjunctivă care inframicroscopic, histochimic şi biochimic se demonstrează a fi formată din substanţă fundamentală. Între această stromă şi parenchim se stabilesc reacţii complexe de interferenţă ce condiţionează atît procesele fiziologice cît şi procesele patologice. Este suficient să menţionăm în acest sens doar însemnătatea deosebită din ce în ce mai mult elucidată a acestor relaţii în ontogeneză (306).

Concluzînd asupra substanţei fundamentale din punct de vedere histofiziologic, se pot evidenţia următoarele :

— substanţa fundamentală reprezintă un complex multifazic în permanentă remaniere, funcţie de starea fiziologică şi patologică a organismului ;

— modificările substanţei fundamentale a interstiţiului sînt condiţionate polietiologic, aceasta participînd la o serie de importante procese fiziologice şi patologice, aşa după cum am încercat să redăm.

Structura şi funcţionalitatea substanţei fundamentale depind de gradul de polimerizare, respectiv depolimerizare a glicoproteinelor, respectiv a mucopolizaharidelor. Depolimerizarea se materializează în existenţa unor molecule mai mici, consistenţa substanţei fundamentale semilichidă iar corolar permeabilitatea mărită ; polimerizarea implică existenţa unor macromolecule mai mari, consistenţa substanţei fundamentale de gel vîscos, iar permeabilitatea scăzută. Gradul de polimerizare se evidenţiază uşor prin reacţiile de metacromazie şi cu acid periodic Schiff. Se poate afirma că funcţionalitatea acestei substanţe fundamentale este dependentă de prezenţa MPZ acide, substanţe care explică prin polimerizarea şi depolimerizarea lor dinamica acestei structuri.

Substanţa fundamentală reprezintă substratul material al unor funcţiuni importante întrucît ea permite difuziunea plasmei interstiţiale împreună cu electroliţii, sărurile şi proteinele cu moleculă mică constituind un adevărat mediu intern al organismului, şi, în acelaşi timp, reprezintă prin vîscozitatea sa, o barieră pentru microbi şi alte substanţe toxice

intervenind atît pe această cale cît și imunologic în mecanismele de apărare ale organismului. Factorii enzimatici (hialuronidaza) hormonali, toxici (toxine microbiene) care diminuă gradul de polimerizare cu mărirea permeabilității favorizează invadarea organismului.

Modificările biofizicochimice și histologice ale substanței fundamentale constituie una din explicațiile principale ale proceselor de permeabilitate capilară, de uzură și îmbătrînire cît și unele aspecte patologice dintre care îndeosebi cele legate de conjunctivoze.

3. **Componenta fibrilară.** Elementele fibrilare ale țesutului conjunctiv, sînt reprezentate de fibrele de reticulină, de colagen, elastice și oxitalamice.

a) *Fibrele de reticulină :* sînt structuri fine, ramificate de calibre foarte variate ce formează o adevărată rețea cu ochiuri de mărimi diferite. Sînt evidențiabile histologic îndeosebi prin impregnația argentică Gömöri.

Ultrastructural, ele sînt formate din fibrile foarte fine ce realizează o rețea dezordonată, diametrul lor fiind de 100 Å, ele prezentînd discuri clare și întunecate ce dau naștere unor striațiuni transversale cu o periodicitate bine definită (415).

Histochimic, fibra de reticulină este formată dintr-o lipoglicoproteină în asociere cu aminoacizii : cisteina, glicocolul, acidul glutamic (lipsește după unii autori total hidroxiprolina) și elemente anorganice ca sulful și fosforul. Fibrele și fibrilele sînt înglobate într-o teacă de mucopolizaharide neutre PAS-pozitive. În general, aceste fibre par a se forma în apropierea celulelor reticulare, cu toate că le putem întîlni și în alte regiuni ca spre exemplu în membranele bazale, sau pericapilare.

În țesutul conjunctiv lax, aceste fibre sînt puțin numeroase, fapt interpretat drept consecință a colagenizării lor. Ele sînt mai abundente în organele la care schimburile între sînge și celule sînt mai intense, deci nivel la care este necesară o permeabilitate și difuziune mare ca spre exemplu în glandele endocrine, ficat, plămîni etc. De asemenea în organele hematoformatoare ele sînt extrem de abundente și împreună cu celulele reticulare formează stroma sau țesutul reticular, al sistemului hematopoietic. Datorită structurii lor fibrele reticulare sînt rezistente, prezentînd în același timp și un grad mai marcat de elasticitate comparativ cu fibrele colagene, fapt ce permite organelor ce le conțin (exemplu cele hematoformatoare), modificări de formă în diferitele momente funcționale.

Fibrele reticulare au un rol important în difuziune, permeabilitate și în rezistența față de invazia microbiană, aceasta din urmă, grație proceselor de polimerizare și depolimerizare pe care le pot suferi. Totodată fibrele reticulinice au capacități antigenice specifice, ele intervenind în mecanismele imunologice.

Legat de fibrele reticulare se pune problema relațiilor acestora cu fibrele de colagen. Frecvent, aceste două tipuri de fibre sînt inegal repartizate în diferitele sectoare ale țesutului conjunctiv, în sensul predominanței uneia sau alteia dintre aceste entități. De-a lungul anilor, punctele de vedere ale cercetătorilor au fost în controversă considerîndu-se reticulina și colagenul fie unități morfochimice distincte, fie una și aceeași sub-

stanță, în grade diferite de maturare. Apariția tehnicilor inframicroscopice a aruncat o lumină nouă asupra acestei probleme. Diferențele între fibrele conjunctive și fibrele de reticulină sînt legate de organizarea lor. Se pare că în ambele structuri există un element comun, fibrila primară de colagen și un element diferit reprezentat de substanța fibrilară. Ceea ce ar distinge aceste două tipuri de formațiuni este modul de agregare al fibrilelor lor elementare. În această agregare ar interveni un material provenit din substanța fundamentală conjunctivă, încă incomplet precizat chimic structural, cunoscîndu-se doar bogăția lui în mucopolizaharide. În rețeaua de reticulină fibrilele primare de colagen ar fi reunite printr-o matrice amorfă, bogată în mucopolizaharide și legături de tip sulfhidril, responsabile de tinctorialitatea argentofilă, în timp ce în rețeaua de colagen există mai puțin substanță interfibrilară, agregarea unităților de tropocolagen făcîndu-se prin legături de coeziune de ordin fizic preponderent. Acest punct de vedere se bazează pe evidențierea electronomicroscopică a acelorași striații atît la fibrele de colagen cît și la cele de reticulină.

Cu toate acestea, cercetările biochimice și histochimice vin să infirme părerea după care reticulina și colagenul ar fi în esență unul și același element, demonstrînd, așa după cum s-a relevat în capitolul de biochimie, că fibrilele de reticulină și cele de colagen reprezintă două entități distincte, avînd o morfologie și o structură fizico-chimică proprie fiecăreia dintre ele. De asemenea posibilitatea colagenizării fibrelor reticulare întîlnită în numeroase afecțiuni ale conjunctivului aduce argumente tot în sensul individualității celor două structuri fibrilare.

b) *Fibrele colagene.* Sînt structurile fibrilare cel mai frecvent întîlnite în țesutul conjunctiv, ele avînd o grosime de 2—4 microni, nefiind anastomozate între ele, și formînd o textură ce se orientează în sensul de acțiune al factorilor mecanici externi. Ele se colorează în roșu cu metoda Van Gieson. Examinate în contrast de fază, ele apar birefringente dat fiind se pare modul în care se grupează fibrile și protofibrile.

În cadrul substanței fundamentale, fibrele colagene au o individualitate proprie, marcată prin prezența unui spațiu perifibrilar sau spațiu de difuziune, prin care difuzează plasma interstițială necesară nutriției celulare. Cantitatea de lichid interstițial din aceste spații este dependentă de gradul de polimerizare a substanței fundamentale : în cazul că vîscozitatea substanței fundamentale este scăzută, aceste spații se încarcă cu lichidul transsudat din capilare constituindu-se edemul (138).

De asemenea, fibrele colagene le întîlnim alături de celelalte elemente ale țesutului conjunctiv la nivelul stromei.

Electronomicroscopic fibrilele de colagen prezintă un diametru minim de 80 Å și maxim de 200—300 Å. Ele se grupează în pachete paralele, astfel încît pe secțiune, dată fiind densitatea periferică mai mare decît cea centrală, electronomicroscopic ele par a avea formă tubulară. Acest fapt este probabil legat de posibilitatea absorbției periferice de către fibre a unor proteine ale substanței fundamentale. De asemenea fibrilele prezintă o striație transversală formată din porțiuni dense și porțiuni clare ce se succed regulat periodic la distanțe de 640 Å. Banda mai densă este numită banda B de autorii americani sau H de germani,

iar banda mai puțin densă este numită banda A respectiv D. În fibrele supuse extensiei, bandele clare par a fi mai extensibile decît cele întunecate, în aceste condiții perioadele putîndu-se alungi pînă la 6000 Å. Bandele dense întunecate la rîndul lor pot fi divizate în alte două semibenzi (benzile delta). După unii această subsegmentație ar reprezenta o stare patologică a colagenului. Remarcăm faptul că aceste striații prezintă o serie de variații în funcție de organ, de specie sau de starea patologică. Se consideră că aceste striații ce apar electronomicroscopic ar fi legate de constituția biochimică a scleroproteinei colagene, care în lanțul său relevă o periodicitate regulată în ce privește grupările hidroxiprolinice argininice și lizinice ce la rîndul lor ar prezenta o capacitate sporită de a stabili legături cu moleculele de acid fosfotungstic utilizat drept colorant microelectronic. Cu toate acestea, problema are încă multe necunoscute (463).

Remarcăm, de asemenea, că aceste fibre colagene conferă țesuturilor o mare rezistență permițînd, în același timp, și mișcări de deplasare și alunecare, ele avînd un rol important în adaptarea țesutului conjunctiv la acțiunea factorilor mecanici (367, 408, 409, 410).

c) *Fibrele elastice.* Se colorează în mod specific cu orceină, rezorcinfuxină etc. și formează la nivelul țesuturilor conjunctive rețele anastomozate cu ochiuri mari (19). De reținut faptul că prin metilare se produce blocarea posibilității de colorare a elastinei prin metodele uzuale (113, 298). Fibrele elastice suportă întinderi pînă la valori de 100%, fără a se rupe, spre deosebire de colagen ce suportă numai 50%. De asemenea menționăm faptul că fibrele elastice prezintă o fluorescență moderată și nu dau imagini specifice în condițiile difracției cu raze X. Electronomicroscopia evidențiază fibrele elastice ca fiind formate dintr-o substanță densă adesea omogenă, prezentînd pe alocuri puncte de discontinuitate orientate în axul fibrei și caracterizate printr-o mai mare claritate. De obicei în vecinătatea fibrelor elastice omogene se constată și prezența de fibre colagene. Examinarea în lumină polarizată relevă că fibrele elastice în mediu apos sînt izotrope în stare de repaus și birefringente în stare de tensiune. În alte medii, ca spre exemplu în fenol sau albastru de toluidină, se obțin efecte de birefringență deosebite.

Astfel, rezultă că microscopia electronică (91, 92), cît și studiile în lumină polarizată atestă entitatea morfochimică a fibrei elastice (275).

De asemenea, trebuie menționat că există deosebiri între fibrele elastice situate în diferite organe atît sub aspect biochimic cît și histochimic cantitativ (466). Odată cu progresiunea în vîrstă se produc modificări în conținutul de hidroxiprolină (317), cît și în ce privește aspectul lor histologic în sensul unei îngroșări și fragmentări a rețelei elastice (318).

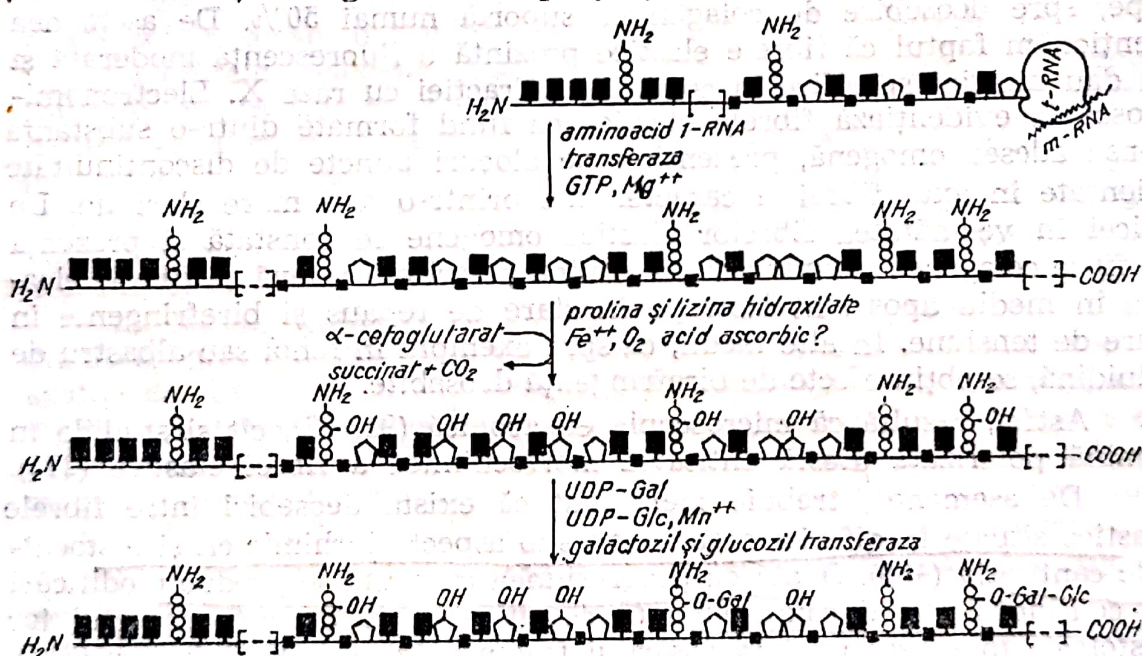
Proprietățile tinctoriale, fizice și caracterele electronomicroscopice suferă modificări în diferitele stări patologice (427).

d) *Fibrele oxitalamice.* Aceste fibre, caracterizate prin rezistența absolută la acțiunea acizilor cît și prin colorarea lor selectivă cu clorură de uraniu, reprezintă un element fibrilar descoperit în ultimul timp a fi prezent în țesutul conjunctiv și considerat de către unii autori drept o unitate distinctă iar de către alții drept o varietate de fibră elastică.

# ASPECTE DE HISTOGENEZĂ

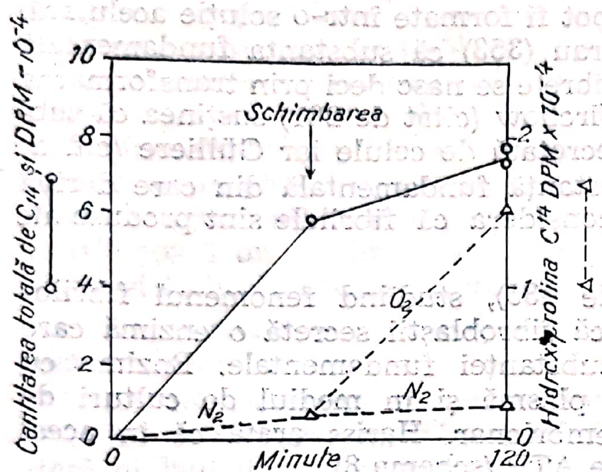
Referitor la histogeneza fibrilară este necesar a detalia o serie de elemente, unele dintre ele achiziţii de dată foarte recentă, acestea întrucît considerăm procesul de formare a fibrelor conjunctive drept element esenţial în patogeneza bolilor de colagen, tulburarea fibrilogenezei putînd da, după părerea noastră, explicaţia multor necunoscute existente încă în acest domeniu.

*Histogeneza fibrei de reticulină* este încă o problemă destul de obscură date fiind, aşa după cum s-a arătat, şi punctele numeroase neclare privitoare la raporturile între colagen şi reticulină. Pornind de la observaţia că în o serie de organe cum ar fi ficatul şi plămînul nu întîlnim în mod obişnuit colagen, şi în acelaşi timp este foarte discutabil dacă se găsesc fibroblaste, constatare valabilă şi pentru rinichi (109), în timp ce reţeaua reticulinică şi celulele reticulare mai corect spus histiocitoblastele sînt prezente, se poate considera că avem de a face cu un nivel celular de sinteză diferit, pentru reticulină şi pentru colagen. Astfel, reticulina ar fi elaborată de către celulele reticulare în timp ce colagenul ar fi elaborat de către fibroblast. Aceasta cu atît mai mult cu cît, în anumite condiţii patologice cum ar fi de pildă ciroza hepatică, proces patologic în care găsim şi prezenţa de fibroblaste în ficat sau cînd sub acţiunea a diverşi factori fizico-chimici este stimulat mezangiul renal, în producerea de fibroblaste (109), avem de a face şi la nivelul acestor organe cu apariţia de substanţă colagenă într-o proporţie net sporită cantitativ.



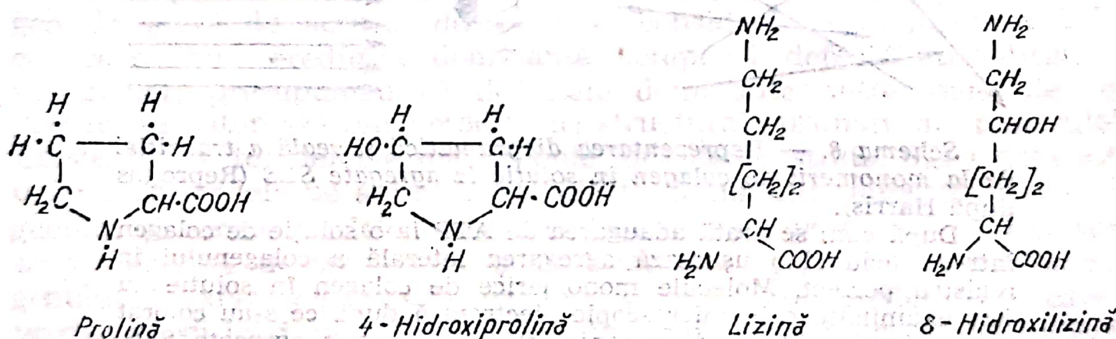

*Schema 5. — Reprezentarea schematică a biosintezei intracelulare a colagenului.*

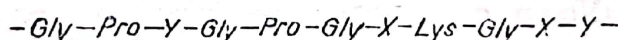
Simbolurile pentru diverşii aminoacizi sînt cele indicate în fig. 1. Capetele $H_2N$-terminal şi HOOC-terminal sînt „telopeptide" atipice şi rezultatele recente arată că o parte a structurii atipice la capătul $NH_2$-terminal se clivează extracelular, pentru a da molecula de trofocolagen care se găseşte în miofibrile. După cum s-a discutat în text, toate hidroxilările Pro şi Lys se pot produce după ce polipeptida în stare născîndă este liberată din ribozomi, dar mai este încă controversat faptul dacă în anumite condiţii unele din hidroxilări se produc în timp ce capătul HOOC-terminal mai este încă legat de complexe ribozomice.



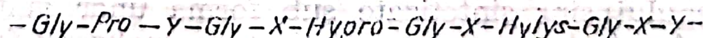

*Schema 6. — Încorporarea de Pro marcat cu carbon radioactiv ($^{14}C$) în proteină şi transformarea $^{14}C$-Pro legat de proteină în colagen $^{14}C$-Hypro* (reprodus după Prockop).

Patru tibii constînd din cartilaj neosificat aproape pur au fost îndepărtate din embrioni de pui de găină în vîrstă de 10 zile şi introduse în tuburi conţinînd 2,5 ml de mediu simplu cu conţinut de glucoză, săruri anorganice şi tampon de bicarbonat-fosfat. Tuburile s-au spălat cu nitrogen şi 5 μ Ci de $^{14}C$-L-Pro s-au injectat prin dopuri pe tuburi. După o incubaţie de 60 de minute la 37°C, $^{14}C$-Pro a fost „alungat" prin injectarea a 360 μg de $^{12}C$-Pro. O probă a fost apoi expusă la aer, iar cealaltă a fost ţinută sub azot în vederea unei alte perioade de incubaţie de 60 de minute. Apoi probele au fost omogenizate şi dializate, după care s-au testat $^{14}C$ şi $^{14}C$-Hypro total nedializabil. DPM inseamnă dezintegrări pe minut. Valorile sînt luate din articolul lui Juva ş.a.[73].




enzime
$O_2$, $Fe^{++}$



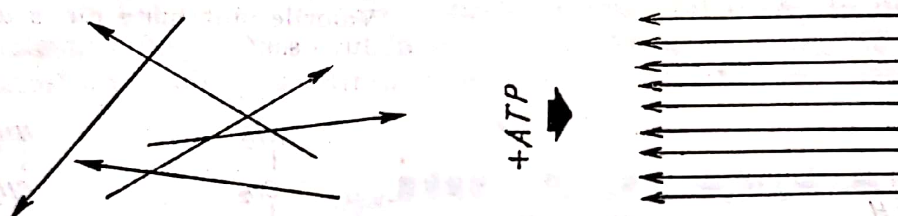

*Schema 7. — Schemă rezumativă a sintezei Hypro şi Hylys în colagen prin hidroxilarea Pro şi Lys în protocolagen.*

După cum s-a arătat, enzimele hidroxilante au nevoie de oxigen şi fier şi ele sînt specifice reziduurilor Pro şi Lys în poziţia „Y" a secvenţelor — GLY-X-Y.

*Histogeneza colagenă* este de asemenea foarte complexă (schemele 5, 6, 7). Înainte cu 200 ani, Haller (citat după 130) susţinea că fibrele sînt elemente primordiale ale organismului. Ulterior, s-a considerat că sub-

stanța fundamentală a țesutului conjunctiv este un reziduu al unei substanțe celulare provenite din sînge (citoblastema primordială). Din această substanță s-ar forma celulele și fibrilele. Mai tîrziu, Nageotte (citat de 130) reia această teorie susținînd că substanța fundamentală se dezvoltă dintr-un precursor general al acesteia (albuminoidele mediului intern), și arată că fibrele colagene pot fi formate într-o soluție acelulară, afibrilară, de colagen. Alții considerau (353) că substanța fundamentală provine din membrana celulară, că fibrele se nasc deci prin transformarea ectoplasmei periferice a celulelor. Virchow (citat de 231) susținea că substanța intercelulară fibrilară este secretată de celule iar Gülliere (cit. de 231) socotea că celulele secretă substanță fundamentală din care derivă secundar fibrilele. În general, se considera că fibrilele sînt produse ale diferențierii celuloplasmatice.

Mai recent, Doljanski (cit. de 435), studiind fenomenul fibrilogenezei în cultură de țesut, crede că fibroblaștii secretă o enzimă care acționează în acest sens asupra substanței fundamentale. Enzime cu acțiuni asemănătoare se găsesc în plasmă și în mediul de culturi de țesuturi, constituit din extractul embrionar. Hariss arată că în acest proces un rol important este jucat de ATP (schema 8).




*Schema 8. — Reprezentarea diagramatică și reală a tranziției de la monomerii de colagen în soluție la agregate SLS* (Reprodus după Harris).

După cum se arată adăugarea de ATP la o soluție de colagen într-un acid slab ușurează agregarea laterală a colagenului în registru perfect. Molecule monomerice de colagen în soluție au fost examinate prin microscopie electronică după ce s-au colorat negativ cu molibdat de amoniu. S-au evidențiat agregate SLS.

Studii biochimice ale pielii bovinelor au dus la descoperirea unei forme precursoare a lanțurilor de cologen de tip I și această descoperire a fost la scurt timp urmată de aceea că toate lanțurile polipeptidice ale colagenului sînt sintetizate sub forma unor lanțuri de procolagen mai mari. Aceste lanțuri sînt sintetizate pe polizomi fixați de membrană pe reticulul endoplasmic rugos (RER). Aceste lanțuri pro- constau dintr-o regiune colagenoasă centrală (Glg — X — Y) și regiuni polipeptidice necolagenoase terminale, atît amino (N), cît și carboxi (C). Un segment colagenos scurt, (Glg — X — Y) (10) este prezent în propeptida N-terminală a colagenului de tip I, dar cea mai mare parte a acestei propeptide și întreaga propeptidă C- terminală sînt necolagenoase (9, 10, 20). Deoarece aceste propeptide au greutăți moleculare aparente de 20 000 (propeptida N- terminală) și 34 000 (propeptida C- terminală), greutatea moleculară aparentă a lanțurilor pro- ale procolagenului interstițial este

154 000, iar greutatea moleculară aparentă a unei molecule de procolagen din țesuturile conjunctive este 450 000 (8, 10, 20).

Studii recente asupra sintezei colagenului în sisteme acelulare au arătat că lanțurile de procolagen sînt în realitate sintetizate sub formă de lanțuri de preprocolagen cu aprox. 100 reziduuri suplimentare la începutul propeptidei N- terminale (20). Se crede că aceste reziduuri reprezintă o peptidă semnal sau o peptidă conducătoare („leader“) pentru inițierea sintezei și extinderii în reticulul endoplasmic rugos a lanțurilor peptidice care se nasc. Această prepropeptidă este apoi rapid îndepărtată din lanțurile pro- în RER, iar restul propeptidei N- terminale rămîne intact pînă cînd procolagenul este secretat în spațiul extracelular. După cum se arată mai jos, s-a demonstrat că această propeptidă N- terminală joacă un rol important atît în metabolismul normal al colagenului cît și în boala dermatosparazis la bovine, ovine și om.

De asemenea procesele de *transcriere și translație* intervin în sinteza colagenului.

La fel ca pentru toate proteinele, transcrierea mesajului genetic de la DNA la mesagerul RNA (m RNA) reprezintă prima etapă în sinteza fiecărui lanț de preprocolagen. Apoi are loc translația fiecărui RNA diferit pe polizomii de pe RER și fiecare lanț polipeptidic care se naște se extinde prin membrană în lumenul acestui organit. Deoarece aceste procese determină structura primară a proteinelor, noi presupunem că defectele de transcriere sau translație vor fi răspunzătoare de defecte ale secvenței primare de aminoacizi din lanțurile polipeptidice de colagen. În afară de aceasta deoarece se consideră că majoritatea bolilor cu transmitere ereditară dominantă comportă defecte structurale ale proteinelor, presupunem că defectele dominante autosomale ale colagenului se datorează unor modificări structurale primare ale moleculelor. Existența acestor defecte mai trebuie încă demonstrată, dar există astăzi o serie de modele pe animale cu defecte dominante autosomale ale colagenului și aceste modele constituie instrumente prețioase pentru studii asupra erorilor de transcriere și de translație în patogenia bolilor colagenului. În afară de aceasta, există o serie de boli dobîndite în care se produc modificări importante ale ritmurilor sau tipurilor de sinteză a colagenului și aceste modificări vor rezulta din modificări regulatoare ale transcrierii și translației.

Keith și Porter (357, 358, 359, 360) au folosit microscopul electronic pentru a studia modificările ce apar în culturile de fibroblaști. Ei găsesc că în aceste condiții se formează într-adevăr fibre de colagen, dar aceste fibre au altă periodicitate decît fibrele colagenului obișnuit (200 sau chiar 100 Å) (134). Ei observă, că fibroblaștii sînt înconjurați de fibre colagene scurte.

Jackson (133), descriind filamente intracitoplasmatice în culturi de țesuturi, subliniază că în țesutul colagen embrionar se găsesc foarte mari cantități de fibre scurte cu periodicitatea de 210 Å în loc de cea de 640 Å care este găsită în colagenul matur.

Robb-Smith (404) arată prin cercetări de ordin metabolic, că în stadiul inițial al fibrilogenezei există forme de proteine solubile nefibroase analoge cu procolagenul și că treptat complexul glucidic procola-

genic solubil se disociază în timpul transformării în fibre de colagen insolubile mature.

Fessler (131) demonstrează pe culturi de fibroblaşti că prin hidroliza anumitor mucopolizaharide cu ajutorul hialuronidază se inhibă formarea de fibre colagene. Această experienţă subliniază rolul mucopolizaharidelor în formarea colagenului şi face plauzibilă părerea că fibroblaştii potenţează acest proces. Experienţele făcute cu acid ascorbic par să întărească presupunerea precedentă (158). Faptul observat adeseori, că proliferarea fibrelor de colagen este asociată cu proliferarea de fibroblaşti, a dus la ideea exclusivităţii originii celulare a fibrelor colagene.

Klemperer (229, 230) aduce o serie întreagă de dovezi după care fibrele colagene s-ar naşte şi prin mecanisme extracelulare. Patologia vine în sprijinul acestui mod de a vedea. De pildă, în sclerodermia generalizată există o hiperplazie marcată a fibrelor ţesutului conjunctiv, fără a se găsi însă o activitate fibroblastică crescută. Este foarte probabil că procesul de formare fibrilar să ţină şi de factorii extracelulari (232).

Cercetări recente par să ateste că fibroblastul, celula cea mai răspîndită în interstiţiile conjunctive, are capacitatea de a sintetiza atît mucopolizaharide cît şi colagen (333). În perioada cînd se sintetizează colagen cresc diametrele celulare, nucleul devine mai clar iar în interiorul lui apar nucleoli voluminoşi. Concomitent cresc în citoplasmă acizii ribonucleici şi fosfatazele alcaline. Capacitatea colagenoformatoare inhibă pentru o anumită perioadă potenţialitatea de multiplicare a celulei (86). După ce această activitate funcţională încetează, diametrele fibroblastului se reduc, nucleul devine tahicromatic, scad acizii ribonucleici şi fosfatazele alcaline şi apar intra- şi extracelular substanţe identificate histochimic ca mucopolizaharide acide şi neutre. Celula trece într-o altă fază a activităţii ei, aceea de elaborare a substanţei fundamentale. Este însă posibil ca în aceeaşi perioadă de timp unele fibroblaste să secrete macromolecule de colagen, iar altele mucopolizaharide, întrucît prezenţa unor anumite cantităţi şi calităţi a acestor substanţe sînt necesare în interstiţiile unde se produce maturarea fibrelor (98, 364).

Studii biochimice indică faptul că în geneza colagenului din fibroblast intervin o serie de etape decelabile biochimic (93). Astfel fibroblastul duce iniţial la formarea de colagen solubil pentru care prin încorporare de acid miristic şi aldoză se transformă în colagen solubil în acid (487). Colagenul acid solubil prin pierderea aldozei şi acidului miristic şi înglobarea de acid glucozaminic se transformă în colagen fibroid insolubil. În această transformare, un rol important ar avea şi hialuronidaza (fig. 2).

Existenţa tipurilor de colagen acid solubil (în acid acetic), colagen insolubil şi colagen neutru solubil sau alcalin solubil (în alcali sau săruri neutre) a fost confirmată şi prin producerea unui granulom subcutanat prin injectare de caragenin (poligalactoză sulfatată) (392, 96).

Tot în acest sens Wood (489) a evidenţiat că fibrele se formează în soluţii de colagen (extras din piele de viţel cu acid acetic) în două faze distincte şi succesive (perioada iniţială latentă şi o fază de creştere). Datele cinetice şi electronomicroscopice au explicat corespunzător presupunerea că prima fază constă în agregarea particulelor de colagen, în

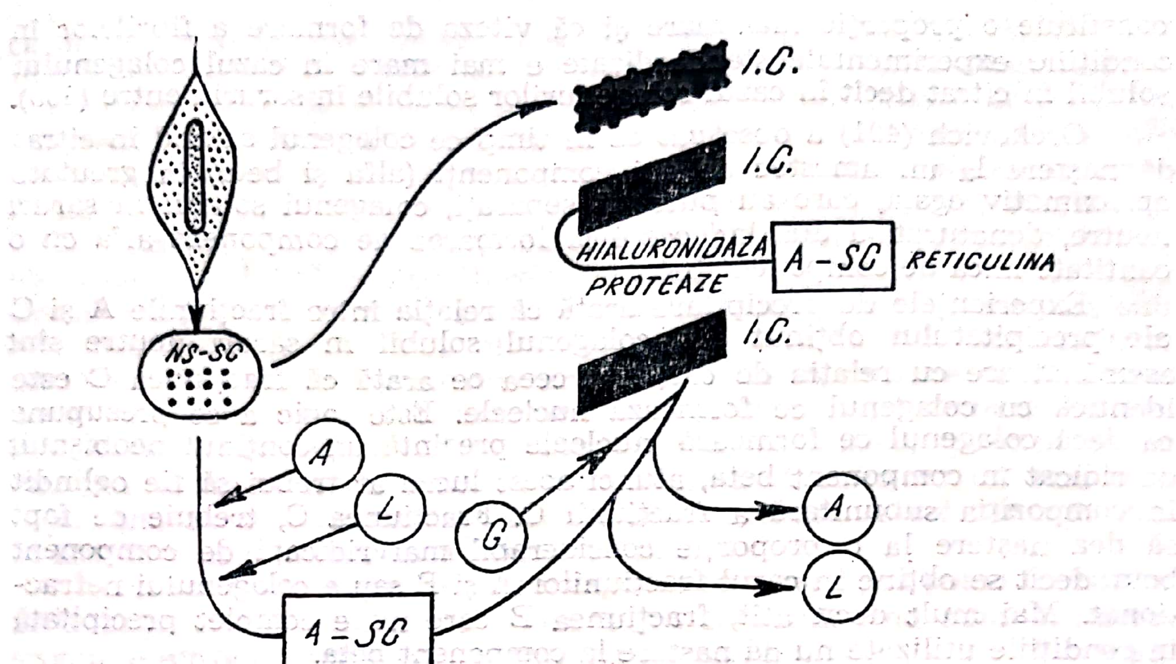



*Fig. 2.* — Histogeneza fibrei colagene (după Pearse). Explicația în text.

soluție formîndu-se nuclee și că în a doua fază aceste nuclee cresc prin colectarea de colagen din soluție. Viteza de creștere în timpul celei de a doua faze și diametrul fibrilelor formate depinde de procesul nucleației și de numărul și forma nucleelor (93). Anumite observații, în special cîteva aspecte ale efectului condroitinsulfatului asupra vitezei de formare a fibrilelor au putut fi explicate greu cu ajutorul acestui model simplu, cercetările sugerînd că nucleerea și creșterea pot fi procese fundamental diferite. Se presupune că nucleele sînt produsul de agregare al unei fracțiuni mici din colagenul total din soluție, restul colagenului nefiind capabil să formeze nuclee dar fiind capabil să formeze agregate pe nuclee care la rîndul lor formează fibrila, existînd astfel o heterogenitate a colagenului solubil (473).

Un tip asemănător de heterogenitate a colagenului solubil în acid a fost propus de Doty (490), care arată că în soluțiile de colagen solubil, în citrat, există o cantitate mică de material agregat care nu a putut fi îndepărtat decît prin centrifugare prelungită.

Alți autori au observat că în anumite condiții experimentale colagenul ce a fost precipitat din diferite soluții de colagen solubil în săruri neutre la 37°C, a putut fi împărțit în trei fracțiuni A, B, C. Una din aceste fracțiuni (A) se dizolvă din nou atunci cînd precipitatul este păstrat la 0°C timp de 48 de ore iar cealaltă fracțiune (C) nu se dizolvă (131).

În cazul colagenului solubil în citrat și a colagenului solubil în acid efectele de mai sus nu sînt atît de pronunțate. Nu numai îndepărtarea nucleelor prezintă un efect mai mic asupra vitezei de precipitare a restului de colagen, dar și precipitatele din aceste tipuri de colageni insolubili se dizolvă din nou ușor prin răcire. Aceste observații sugerează ideea că tipul de molecule de colagen care este capabilă să formeze nuclee

constituie o proporţie mai mare şi că viteza de formare a fibrilelor în condiţiile experimentale standardizate e mai mare în cazul colagenului solubil în citrat decît în cazul colagenurilor solubile în săruri neutre (485).

Orekovich (491) a observat că în timp ce colagenul solubil în citrat dă naştere la un amestec de doi componenţi (alfa şi beta) în greutate aproximativ egală, care au putut fi separaţi, colagenul solubil în săruri neutre, denaturat, a dus îndeosebi la formarea de component alfa cu o cantitate mică de component beta.

Experienţele de precipitare arată că relaţia între fracţiunile A şi C ale precipitatului obţinut din colagenul solubil în săruri neutre sînt asemănătoare cu relaţia de creştere, ceea ce arată că fracţiunea C este identică cu colagenul ce formează nucleele. Este logic a se presupune că dacă colagenul ce formează nucleele prezintă un conţinut neobişnuit de ridicat în component beta, atunci acest lucru ar trebui să fie oglindit în compoziţia subunitară a fracţiunii C. Fracţiunea C, trebuie de fapt să dea naştere la o proporţie considerabil mai ridicată de component beta, decît se obţine în cazul fracţiunilor A şi B sau a colagenului nefracţionat. Mai mult decît atît, fracţiunea B care nu e complet precipitată în condiţiile utilizate nu dă naştere la component beta.

Pe baza lucrărilor lui Grassman (162), se arată că aceste componente sînt derivate din moleculele de colagen ce prezintă o structură triplumelcată la care două catene polipeptidice sînt legate în cruciş. Prin denaturarea atunci cînd structura triplumelcată se descompune, fiecare melc dă naştere la o singură catenă (component alfa) şi o catenă dublă (component beta). Ei de asemenea propun, că în molecula colagenului solubil în săruri neutre predomină tipul în care nu există legături încrucişate şi care prin denaturare dă naştere numai la componenta alfa.

Colagenul solubil în citrat conţine 75% din tipul II, iar colagenul solubil în săruri neutre conţine 25—30% din tipul II.

Fracţiunea C (în special colagenul ce formează nuclee) conţine 50% din tipul II; iar fracţiunea A (colagen de creştere) conţine 30% din tipul II. Luat împreună cu rezultatele experienţelor de precipitare, acest lucru arată că moleculele de tipul II se agregă mai uşor decît cele de tipul I, formînd nuclee. Deşi la ultracentrifugare se vede că există o uşoară transformare a tipului I în tipul II (o micşorare a conţinutului total de component alfa şi o creştere a conţinutului total de component beta). În timpul fracţionării, o altă interpretare a acestor rezultate ar fi aceea că colagenul ce formează nuclee prezintă o tendinţă mai mare de a suferi transformări de la tip I la tip II decît prezintă colagenul de creştere. Autorii mai sus citaţi au tras concluzia pe baza unui studiu de încorporare a glicinei marcate cu $^{14}C$ în componentul alfa şi beta, obţinute din colagenul solubil din pielea de şobolan, că în timpul fibrilogenezei fibrei de colagen are loc o stabilizare a fibrei de colagen, ce implică o transformare a componentului alfa în component beta (respectiv acest lucru indică conversia tipului I în tip II), dar legarea transversală intermoleculară va avea probabil acelaşi efect confirmînd ipoteza enunţată de Jackson (211, 212).

Tot privitor la fibrilogeneză menţionăm cercetări (218) ce indică un paralelism între intensitatea procesului de neoformare a fibrelor fuxinofile şi bogăţia în mucopolizaharide a substanţei fundamentale. În

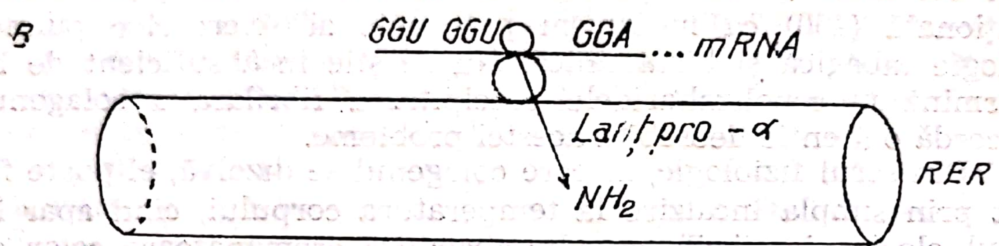
cazul de fibrilogeneză intensă sînt eliminate din celule adevărate filamente metacromatice, care ar favoriza precipitarea de-a lungul lor a macromoleculelor de colagen. În plus, spațiile interfibrilare ar constitui un mediu favorabil agregării lanțurilor polipeptidice, datorită sarcinilor electrice negative, ca și pH-ul acid al soluțiilor coloidale mucopolizaharidice (460). De aceea substanța fundamentală a țesutului conjunctiv tînăr, cum este cel embrionar, sau cea a proliferării lor granulomatoase, formează „machete" pentru fibrele de colagen. Pe măsură ce se produce maturarea fibrilei, mulajul exterior mucopolizaharidic este eliminat sub acțiunea hialuronidazei și a altor factori depolimerizanți, explicîndu-se astfel de ce țesutul conjunctiv tînăr are o metacromazie mai intensă decît cel matur. Prezența unor acumulări de mucopolizaharide a fost menționată (460) ca mecanism patogenic al sclerozelor pulmonare de etiologie tabagică și histaminică. Nu se știe încă suficient de bine cum determină mucopolizaharidele precipitarea fibrilară a colagenului, deși se acordă o atenție deosebită acestei probleme.

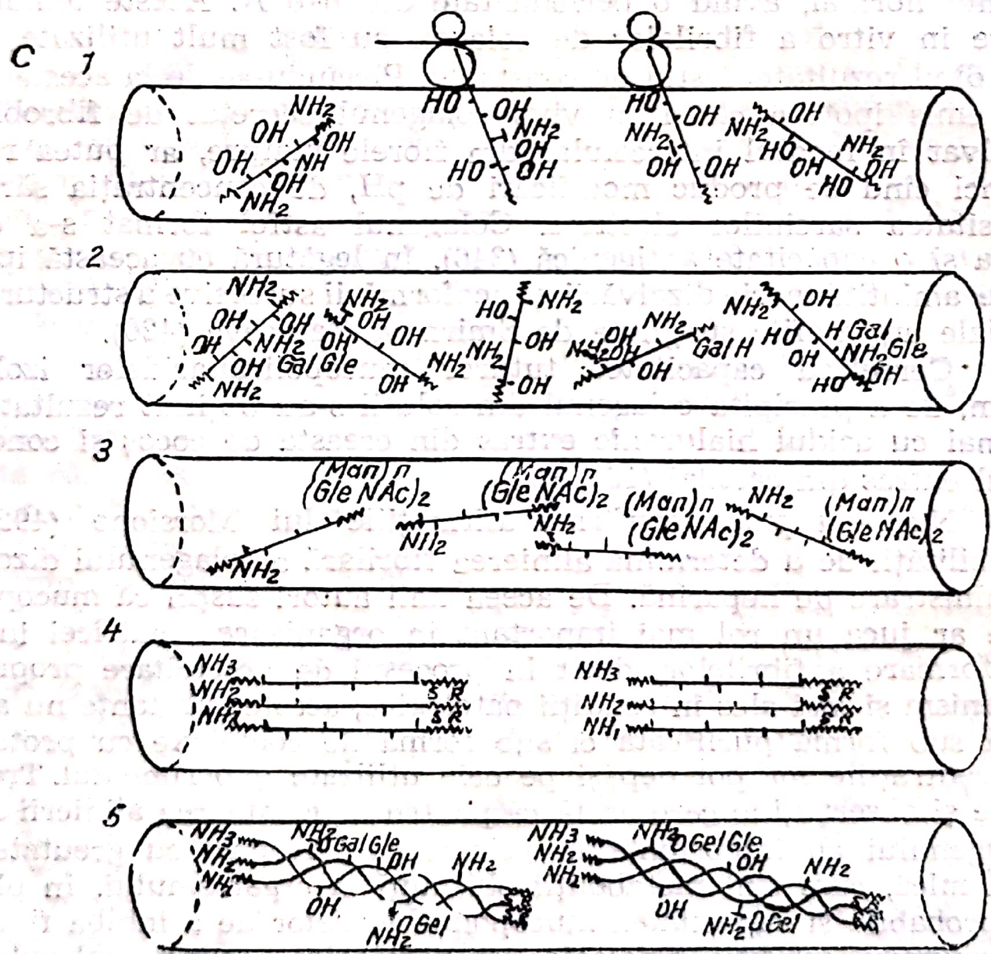
Din serul fiziologic, în care colagenul se dizolvă, el poate fi reprecipitat prin simpla încălzire la temperatura corpului, cînd apar la microscopul electronic fibrile cu ultrastructură asemănătoare celor din organismul normal, avînd o periodicitate din 640 Å. Aceste tehnici de formare in vitro a fibrilelor de colagen au fost mult utilizate în ultimii ani, dînd rezultate destul de constante. Plecîndu-se de la aceste observații s-a emis ipoteza că și in vivo colagenul secretat de fibroblaste, sau dizolvat în mediul intercelular din fibrele mature, ar putea reprecipita atunci cînd se produc modificări de pH, de concentrația sărurilor, de densitatea sarcinilor electrice. Colagenul astfel format s-a dovedit a avea și o capacitate antigenică (346). În legătură cu această ipoteză trebuie amintită teoria dizolvării și neoformării succesive a structurilor interstițiale argintofile susținută de Smirnova-Zamcova (426).

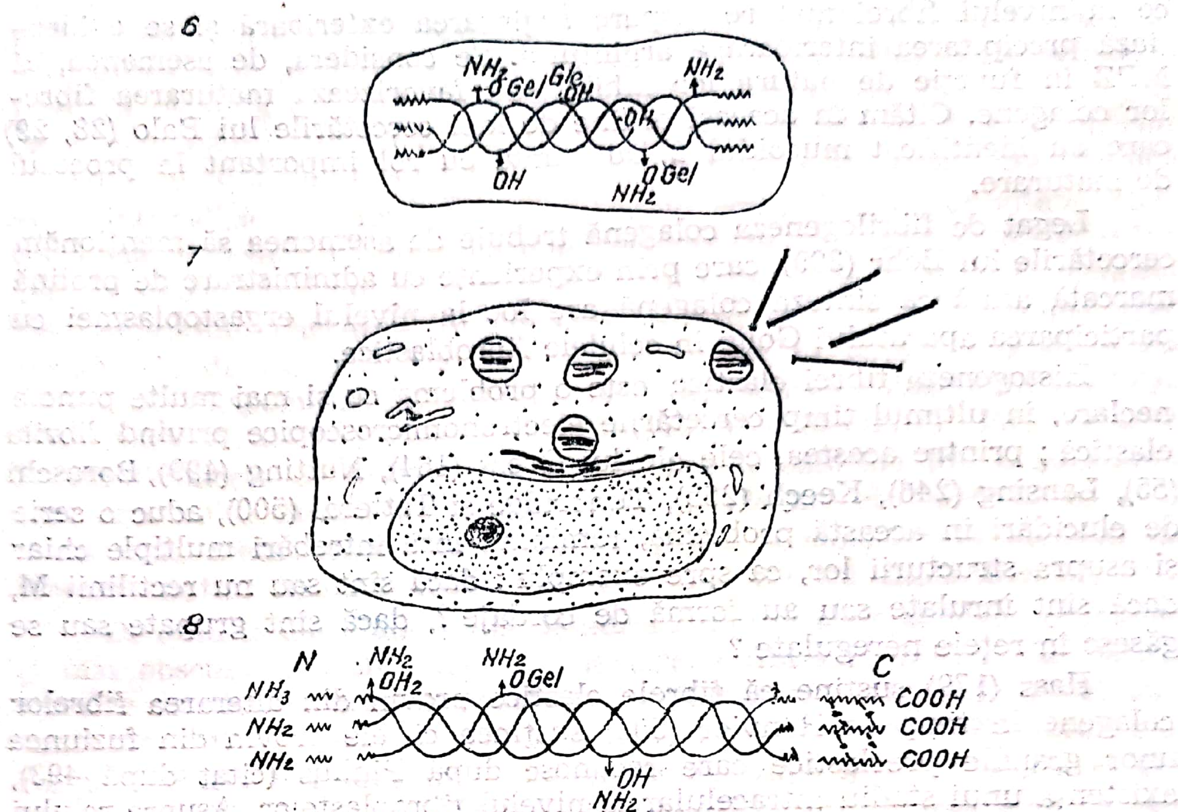
Cercetînd capacitatea tuturor mucopolizaharidelor izolate pînă acum, de a precipita colagenul din soluții s-au obținut rezultate pozitive numai cu acidul hialuronic extras din creasta de cocoș și condroitinsulfatul extras din cartilaj (165, 166).

Nu s-au putut confirma afirmațiile lui Morsione (492), asupra posibilității de a determina alinierea fibrilară a colagenului dizolvat, prin administrare de heparină. De aceea unii autori susțin că mucopolizaharidele ar juca un rol mai important în organizarea matricei interstițiale de formare a fibrilelor, decît în procesul de precipitare propriu-zis. În organism și mai ales în condiții patologice, aceste substanțe nu acționează însă sub formă purificată ci sub formă de complexe cu proteinele, iar concentrațiile lor pot depăși pe cele utilizate experimental. Trebuie reținute și observațiile care arată că pentru determinarea alinierii fibrilare a colagenului au importanță în primul rînd factorii cu greutate moleculară mică, cum sînt metaboliții obișnuiți ai organismului. În plus, apare ca probabilă și capacitatea mucopolizaharidelor de a inhiba fibrilogeneza în anumite condiții fiziologice și patologice. Avînd molecule mari și formînd agregate cu proteinele, ele pot să se interpună între lanțurile polipeptidice ale scleroproteinelor și să împiedice orientarea lor fibrilară (460). Făcînd o sinteză a datelor existente privind fibrilogeneza colagenă putem conchide asupra următoarelor etape (Schema 9).

| | DNA | | | mRNA | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | GGA | GGA | GGT | GGU | GGU | GGA |
| pro α1 (I) | | | | | | |
| pro α2 | | | | | | |
| pro α1 (II) | | | | | | |
| pro α1 (III) | | | | | | |
| pro α A | | | | | | |
| pro α B | | | | | | |
| pro α1 (IV) | | | | | | |






*Schema 9 — Sinteza, prelucrarea, secreția, depunerea și stabilizarea colagenului*

A — Transcrierea genelor pentru fiecare lanț diferit de procolagen
B — Translația mRNA pentru fiecare lanț de procolagen
C — Modificări post-translație ale procolagenului
1. Hidroxilarea reziduurilor de prolină și lizină în lanțurile preporo- în stare născîndă și în lanțurile pro-libere din lumenul RER (reticulul endoplasmic rugos)
Condiții : Enzime ; prolil-4-hidroxilaza ; prolil-3-hidroxilaza ; lizil-hidroxilaza
Cofactori sau cosubstraturi ; oxigen liber ; cetoglutarat ; ascorbat ; fier feros ; peptidil-prolină și lizină
2. Glicozilarea reziduurilor de hidroxilizină în lanțuri pro-libere în RER
Condiții : Enzime galastosil-transferaza glucosil-transferaza
Cofactori sau cosubstraturi MN++ zaharuri UPD ; peptidil-hidroxilizina
Cofactori sau cosubstraturi Mn zaharuri UPD ; peptidil-hidroxilizina
3. Glicozilarea propeptidelor
Condiții ; Enzime ; glucosil-transferaza ; manosil-transferaza ;
Cofactori sau substraturi GPD—manoză ; UPD—glucozamină ; peptidil-asparagină
4. Formarea de legături bisulfurice inter-lanțuri între proprptida C—tereminală
5. Formarea elicei triple
6. Moleculele de procolagen triplu elicoidale sînt transportate în vezicule acoperite de la RER la complexul Golgi
Condiții : energie
7. Secreție : moleculele de procolagen sînt aliniate în granule de secreție condensate pe fața în curs de maturație a complexului Golgi și aceste granule sînt transportate spre suprafața celulară, unde procolagenul este eliberat în spațiul extracelular
Condiții ; energie ; microtubi intacți
8. Moleculele de procolagen sînt transformate în colagen în spațiul extracelular
Condiții ; Enzime ; procolagen-N-peptidaza ; procolagen-C-peptidaza
Cofactori sau cosubstraturi Ca++; Zn++
D — Moleculele de colagen triplu-elicoidale sînt supuse spontan fibrilogenezei. Fiecare moleculă asociată diagonal este decalată cu 1/4 din lungimea moleculară (D). Intre fiecare moleculă asociată lineară se află un orificiu (0,6D)
Condiții : transformarea procolagenului în colagen, ser fiziologic și concentrații ionice
E — Formarea de legături încrucișate lizil-derivate intermoleculare
Condiții ; Enzime ; liziloxidaza
Cofactori sau cosubstraturi : cupru ; oxigen liber ; hidroxilizină ; fibrile de colagen

De asemenea menționăm că pe măsura maturării apar fibrile fuxinofile și scade metacromazia interfibrilară (197). Totodată fibra nematură reține argintul la exterior, la nivelul segmentului D, în timp

ce la nivelul fibrei mature dispare argintarea exterioară şi se evidenţiază precipitarea interioară a argintului. Se consideră, de asemenea, că MPZ în funcţie de natura lor inhibă sau favorizează maturarea fibrelor colagene. Cităm în aceeaşi ordine de idei cercetările lui Balo (28, 29) care au identificat mucoidul 2, substanţă cu rol important în procesul de maturare.

Legat de fibrilogeneza colagenă trebuie de asemenea să menţionăm cercetările lui Bohr (399), care prin experienţe cu administrare de prolină marcată arată că sinteza colagenă are loc la nivelul ergastoplasmei cu participarea aparatului Golgi în celulele fibroblastice.

Histogeneza fibrei elastice este o problemă cu şi mai multe puncte neclare, în ultimul timp cercetările electronomicroscopice privind fibrila elastică ; printre acestea, cele ale lui Gross (164), Nutting (499), Boraschi (55), Lansing (246), Keech (255), Tunbridge şi Tatteral (500), aduc o serie de elucidări în această problemă, rămînînd însă întrebări multiple chiar şi asupra structurii lor, ca spre exemplu : dacă sînt sau nu rectilinii M, dacă sînt înrulate sau au formă de cordaje ?, dacă sînt grupate sau se găsesc în reţele neregulate ?

Hass (179) susţine că fibrele elastice provin din alterarea fibrelor colagene în timp ce Ranvier (503) susţinea că ele provin din fuziunea unor granule preelastice care recunosc după Pinkus (citat după 493), existenţa unui stadiu intracelular la nivelul fibroblastelor. Asupra rolului pe care-l joacă celulele mezenchimatoase în formarea fibrelor elastice se duc numeroase discuţii. După unii, elasticul s-ar forma direct din celulele conjunctive, în timp ce după alţii, fibrele elastice s-ar edifica din substanţa fundamentală. Astfel, Gardner (149) susţine că substanţa elastică s-ar forma în protoplasma celulelor conjunctive, iniţial sub formă de sferule iar apoi din fuziunea acestor sferule ar rezulta filamente foarte fine. Lindser (după 179) şi Korff (497) consideră că fibroblastul ar elabora nişte fibre nediferenţiate, care sub acţiunea a diferiţi factori ar putea deveni fie fibre colagene, fie fibre elastice. După Loisel (498), fibrele elastice s-ar forma dintr-o celulă mezenchimatoasă specifică numită elastoblast. Alţii, printre care White (476), consideră că mezenchimul fetal este un sincitium a cărui protoplasmă se compune dintr-o porţiune granulomatoasă perinucleară, endoplasma şi dintr-o porţiune periferică fibrilară, exoplasma. Ţesutul elastic s-ar diferenţia la nivelul exoplasmei. Existenţa elastoblastului diferit de fibroblast este tot mai mult combătută, iar teoria celulară a histogenezei fibrelor elastice este tot mai controversată. Lansing (246) prelevîndu-se de argumente ultramicroscopice privind structura fibrei elastice susţin că histogeneza ei este extracelulară. Fibrele s-ar forma prin condensarea unor precursori existenţi în substanţa intercelulară. Procesul chimic pare a fi polimerizarea mucopolizaharidelor existente în substanţa fundamentală (145). Partridge (494) emite ipoteza că fibroblastul elaborează o proelastină care migrează în spaţiile intercelulare, unde ea se condensează în fibre elastice. Pe de altă parte s-a observat că fibrele elastice nu apar decît unde se găsesc fibre colagene iar Robb Smith (406) consideră că colagenul

este necesar formării de elastină. După Hall (171, 172) formarea elastinei s-ar putea face prin degradarea colagenului. Pe de altă parte se socotește că elastina nu este o entitate simplă, există mai multe elastine a căror compoziție diferită în aminoacizi este în funcție fie de modificările cu vîrsta a celulelor formatoare fie de schimbările în constelația proteică și aminoacidică a individului în variatele condiții de reactivitate. Hall (173) mai conclude că fibroblastele elaborează atît elastină cît și colagen, în dependență de polipeptidele și polizaharidele ce le au la dispoziție. După Hall, formarea fibrelor elastice s-ar face în două moduri, respectiv, fie direct, prin acțiunea fibroblastelor în cursul procesului de sinteză al colagenului, fie indirect, prin degradarea colagenului preexistent. Cu toate acestea teoria lui Hall (172) nu este admisă fără rezerve. Banga stabilește că fibrele colagene se pot transforma într-o substanță care are multe caractere asemănătoare cu cele ale elastinei, pe care ea o numește metacolagen, dar care nu poate fi considerată identică cu fibrele elastice tisulare compoziția sa mucoproteică fiind diferită.

De această chestiune a histogenezei fibrei elastice se leagă problema și mai obscură a neoformării și regenerării fibrelor elastice. Reapariția fibrelor elastice la nivelul cicatricelor evidențiază o intervenție celulară mult mai puțin evidentă. După opinia lui Jores (citat de 229), fibrele s-ar forma exclusiv din substanțe fundamentale. După alții, ar exista și aici intervenția fibroblastelor. Deși se consideră că neoformarea elastică este destul de rapidă (169), Kromayer (după 378) din contră susține că pentru neoformarea elastică sînt necesari ani de zile.

Policard (353) socotește că neoformarea elastică în cicatrice se face de la periferie spre centru. Originea formării fibrelor elastice ar fi în țesutul pericicatriceal realizîndu-se cu timpul o racordare a țesutului elastic din jur cu cel de la nivelul cicatricei (277).

Alți autori consideră că la nivelul cicatricei nu s-ar forma fibre elastice normale ci fibre pseudoelastice, care ar poseda caractere biochimice diferite de ale celor elastice normale.

Studii efectuate pe culturi de țesuturi evidențiază că fibrele elastice nu apar decît dacă în mediul respectiv se adaugă elastină sau țesuturile cultivate o conțin în stare naturală. Se pare că regenerarea și neoformarea fibrelor elastice nu este posibilă in vivo sau în culturi de țesuturi, decît dacă elastina este în prealabil prezentă (248).

# III

## FUNCȚIILE COLAGENULUI DIN ȚESUTUL CONJUNCTIV

Rolul cel mai evident al colagenului din organism constă în a asigura forța de întindere necesară pentru menținerea laolaltă a tuturor țesuturilor ca unități funcționale.

Acest rol este foarte vizibil în țesuturile conjunctive dense ale ligamentelor și tendoanelor, dar este la fel de important în organe parenchimatoase ca ficatul, rinichiul și plămînul. Această forță de întindere este realizată prin efectele nete ale : 1) legăturilor incrucișate intermoleculare, 2) forțelor de frecare între fibrilele și fibrele de colagen și 3) interacțiunilor fizice și/sau chimice ale colagenului cu alte componente ale matricei extracelulare structurate. În țesuturile care conțin elastină, această proteină și microfibrilele asociate cu ea în fibrele elastice contribuie de asemenea la forța de întindere a țesutului, dar forța de tensiune care rezultă din proteinele celulare este foarte mică.

Din păcate, de informații fundamentale concludente asupra factorilor care influențează forța de întindere a țesuturilor dispunem numai din studii asupra factorilor care influențează formarea legăturilor încrucișate derivate din lizil, iar aceste legături încrucișate sînt prezente numai în colageni nou sintetizați și în elastină (5, 6, 24, 25). Astfel de studii sînt însă utile pentru cei care cercetează proprietățile funcționale ale țesuturilor conjunctive în boli în care se produce o pierdere de forță de întindere în prezența unui număr normal sau crescut de legături încrucișate derivate din lizil între moleculele de colagen.

A doua caracteristică funcțională a colagenului din țesuturile conjunctive este aceea că fibrilele și fibrele trebuie să fie organizate în așa fel încît să permită țesuturilor să fie flexibile și/sau extensibile. Această organizare este foarte importantă, deoarece moleculele, fibrilele și fibrele de colagen individuale sînt toate în esență complet inextensibile. Astfel,

flexibilitatea și extensibilitatea țesuturilor trebuie să rezulte din îndreptarea fibrilelor și fibrelor îndoite și/sau din alunecarea fibrilelor și fibrelor una după cealaltă (98, 150). Dacă însă un țesut urmează să revină la forma sa inițială, poate să nu existe o mișcare netă a moleculelor în interiorul fibrilelor, nici o mișcare netă a fibrilelor în interiorul fibrelor și nici o mișcare netă a extremităților fibrilelor și fibrelor în interiorul țesuturilor. Astfel, un țesut poate fi extins numai pînă cînd toate fibrilele și fibrele de colagen asociate sînt extinse complet în direcția liniilor de stres. Dincolo de acest punct nu este posibilă o extensie pînă cînd stresul depășește forța de întindere și acesta este punctul la care începe ruperea.

O altă funcție majoră a fibrelor de colagen o constituie limitarea mișcării altor componente tisulare. De exemplu, în cartilaj, fibrele de colagen formează o rețea care captează agregate de proteoglicane și cantități mari de lichide tisulare. Această captare limitează mișcarea netă a complexelor de proteoglicane, ceea ce la rîndul său limitează mișcarea netă a lichidelor tisulare în toate cartilajele. Ca urmare, cînd fibrilele de colagen sînt degradate sau rupte în cartilaj, proteglicanele și lichidele tisulare sînt mobilizate și structura țesutului se pierde.

După cum s-a arătat mai sus, colagenul servește de asemenea la inițierea agregării plachetare.

În cursul dezvoltării embrionare, colagenul îndeplinește chiar un rol cheie în reglarea diferențierii celulare (3, 93). De exemplu, dezvoltarea vertebrală este inițiată de colagenul de tip cartilaj și de proteoglicane, care sînt sintetizate de notocord (3, 96, 97). Aceste componente ale matricei stimulează diferențierea condrogenă a celulelor mezenchimatoase ale sclerotomului și servesc ca substrat pentru migrația mediană și organizarea acestor celule într-un rudiment vertebral (96). De asemenea colagenul care este sintetizat de celulele epiteliale corneene formează rețeaua ortogonală inițială de fibrile de colagen corneene și aceste fibrile servesc ca substrat pentru invazia fibroblaștilor corneeni definitivi (93). Colagenul are de asemenea un rol în reglarea diferențierii mioblaștilor în mușchii în curs de dezvoltare. S-a arătat că colagenul are un rol important chiar și în reglarea tipului de ramificare a arborelui bronșic în dezvoltarea din plămînul în curs de dezvoltare și este bine cunoscut faptul că el influențează tipul de regenerare a ficatului lezat. Deoarece veterinarii au ușor acces la toate modelele necesare pentru studierea acestor fenomene, este important să profităm de această posibilitate pentru a înțelege rolul componentelor matricei extracelulare în reglarea proliferării, migrației și diferențierii celulare atît în embrionul în curs de dezvoltare, cît și în marea diversitate de procese patologice în care colagenul are importante consecințe funcționale.

## REGLAREA METABOLISMULUI COLAGENULUI

Din păcate știm încă foarte puțin despre reglarea sintezei secreției, depanerii sau turnoverului colagenului din țesuturile conjunctive. Se știe că modificările din mediul celular pot duce la o modificare a tipurilor de colagen în curs de sintetizare și se știe că modificări simple, cum este o creștere a ionilor de $K^+$, pot avea ca urmare o creștere atît a prolife-

rării celulare, cît și a sintezei matricei extracelulare.[111] De exemplu, un mediu care conține componente ale unei matrice de tip cartilaj servește la pregătirea mezenchimului somitelor în vederea diferențierii sale condrogene și la sintetizarea colagenului de tip II[96, 99, 110]. O matrice organică preparată din os va servi de asemenea la stimularea celulelor mezenchimatoase pentru a forma cartilaj și apoi os 3, 5, 119 și s-a demonstrat că injectarea de celule tumorale epiteliale în mușchiul crural de șoarece stimulează fibroblaștii din mușchi pentru a forma cartilaj și apoi os.[10] Acest proces comportă, fără îndoială, o comutare de la sinteza colagenului de tip I la sinteza colagenului de tip II în fibroblaștii din mușchi. Pe de altă parte, o comutare de la sinteza colagenului de tip II la sinteza colagenului de tip I se observă cînd condrocite în cultură sînt expuse la niveluri crescînde de AMP sau $CaCl_2$, la 5 — brom — $2^1$ — dezoxiuridină[106, 113] sau unor condiții de cultivare nefavorabile sau sînt ținute un timp prelungit *in vitro*[112]. Toate aceste procese comportă modificări regulatoare ale tipurilor de sinteză a colagenului și aceste modificări sînt induse sau inițiate de modificări produse în ambianța celulelor mezenchimatoase sau a fibroblaștilor imaturi.

Modificări asemănătoare se produc, fără îndoială, în dezvoltarea unui calus de fractură cartilaginos, în osteogeneza ectopică și în multe procese reparatorii.

Numeroși factori s-au dovedit de asemenea că modifică cantitatea de colagen sintetizat. De exemplu, s-a demonstrat că ascorbatul stimulează sinteza colagenului, cu sau fără creșterea activității prolil-hidroxilazei. De asemenea s-a demonstrat că macrofagele activate eliberează un factor solubil care stimulează sinteza colagenului și a altor proteine din țesuturi de granulație, iar prostaglandinele $E_1$ și $F_{1a}$ stimulează sinteza colagenului din pielea și osul embrionilor de pui de găină. Deoarece aceste prostaglandine cresc în leziunile inflamatorii, aceste date pot ajuta la explicarea stimulării sintezei colagenului asociată cu inflamația.

Pe de altă parte, diferite studii au arătat că prostaglandina $E_2$ este un inhibitor relativ specific al sintezei colagenului de către osteoblaști și că alte țesuturi conjunctive conțin una sau mai multe proteine de bază mici care stimulează producția de hialuronat, dar inhibă producția de colagen. Toate aceste observații sînt însă întrucîtva preliminare și se impun de urgență multe studii fundamentale temeinice privind controlul modificărilor de transcriere, translație și posttranslație atît ale colagenului, cît și ale enzimelor extracelulare care sînt necesare pentru depurarea, stabilizarea și degradarea colagenului în toate țesuturile conjunctive.

# IV

## ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE ȚESUTULUI CONJUNCTIV

### 1. AFECTAREA COMPONENTEI COLAGENICE ȘI ELASTICE A ȚESUTULUI CONJUNCTIV ÎN CADRUL CONJUNCTIVOZELOR DIN CLINICA UMANĂ

conectivite

În momentul de față, există tendința de a se extinde conceptul de boală de colagen, în acest cadru înglobîndu-se, în general, bolile țesutului conjunctiv. Este o realitate, că în bolile de colagen alterarea nu interesează numai fibra colagenă, ci apar unele modificări care interesează în ansamblu toate structurile fibrilare și celulare ale țesutului conjunctiv precum și substanța fundamentală. Avînd în vedere acestea, unii autori definesc aceste maladii cu numele de conjunctivoze sau mezenchimoze (319). Pornind de la această concepție, conjunctivozele sînt clasificate în următoarele cinci categorii :

a) conjunctivoze difuze : reumatism cronic progresiv, sclerodermie, dermatomiozită, lupo-eritemato-viscerită malignă, colagenoze maligne complexe ;

b) conjunctivoze cu predominanță vasculară : periarterita nodoasă și sindromul Reynaud ;

c) conjunctivo-elastoze : pseudoxantomul elastic, cutis laxa, boala Marfan, vergeturile ;

d) conjunctivoze localizate : cheloizii, nodozitățile juxta-articulare, conjunctivozele osoase ;

e) afectarea conjunctivului în diferite alte procese patologice.

Cu toate acestea, deși afectarea țesutului conjunctiv în ansamblul său în diferite procese patologice în ultimul timp este o realitate, se caută

a se delimita noţiunile de colagenoză (boală de colagen) şi conjunctivoză. În acest sens, avînd în vedere leziunile cu un caracter oarecum particular al acelor afecţiuni ce sînt încadrate în nosologia colagenozelor propriu-zise, s-a propus următoarea clasificare (435, 468) :

*Gupa I :* Leziuni sistematizate primare şi secundare ale ţesutului conjunctiv.

A. *Bolile de colagen :*
1. Boala reumatică
2. Artrita reumatoidă
3. Sclerodermia sistematizată
4. Lupusul eritematos sistematizat
5. Periarterita nodoasă

B. *Displazii sistematizate ale ţesutului conjunctiv :*
1. Dermatomiozita
2. Fibrodisplazia osificantă progresivă
3. Urticaria (Nettle rash)
4. Calcinoza universală sau difuză

C. *Sindroame alergice :*
1. Vasculite alergice
2. Infiltrate eozinofilice
3. Urticaria pigmentară
4. Boala serului
5. Purpura trombotică trombocitopenică

*Grupa a II-a :* Leziuni congenitale primare sistematizate ale ţesutului conjunctiv.

— Sindromul Marfan
— Sindromul Hurler (gorgoylism)
— Desmogeneza imperfectă Rusakov (sindromul Ehlers-Danlos)
— Osteogeneza imperfectă
— Pseudoxantomul elastic (elaxorexia)

*Grupa a III-a :* Leziuni primar localizate, cîştigate şi congenitale, ale ţesutului conjunctiv.

A. *Bolile limitate la un tip special de ţesut conjunctiv.*
1. Contractura Dupuytren
2. Boala Peyronie
3. Grupul sindroamelor necretice ale ţesutului osos
4. Luxaţia articulaţiilor
5. Fibroza pulmonară difuză acută
6. Arterita temporală
7. Boala Takayasi
8. Fibroza endocardică (fibroelastoza)
9. Keloidul

B. *Boli limitate la un ţesut conjunctiv specializat cu generalizare la nivelul „graniţelor" acestor ţesuturi*
1. Keloidoza
2. Exostoza şi enchondroza multiplă
3. Achondroplazia
4. Neurofibromatoza

*Grupa a IV-a :* Leziuni secundare sistematizate şi localizate ale ţesutului conjunctiv în variate afecţiuni :

1. Boala vasculară hipertensivă
2. Ateroscleroza
3. Nefrita
4. Fibroza şi ciroza organelor de etiologii variate
5. Bolile de sînge
6. Bolile endocrine
7. Boli infecţioase
8. Boli granulomatoase de etiologii variate, inclusiv sarcoidoza.
9. Amiloidoza
10. Guta
11. Ulcerele indolente
12. Boala de praf (pneumoconiozele)

Considerînd acest cadru, colagenozele prezintă anumite caractere distinctive faţă de restul conjunctivozelor. Astfel, deşi colagenozele evoluează cu o pronunţată componentă alergică (332), ele trebuie diferenţiate de sindroamele alergice deoarece intensitatea dezorganizării ţesutului conjunctiv nu atinge nicăieri un aşa grad de intensitate ca în colagenoze (205). Ele diferă, de asemenea, în mod considerabil de grupul aşa-numitelor displazii sistematizate, care printre formele lor includ şi dermatomiozita. Această boală prezintă modificări caracterizate prin deranjarea interrelaţiilor dintre tegument, ţesut subcutanat, muşchi şi articulaţii. Procesele inflamatorii care au loc în muşchi determină tabloul clinic al dermatomiozitei (61, 62, 236). Nici celelalte afecţiuni din grupul displaziilor sistematizate nu pot fi caracterizate prin dezorganizarea progresivă şi sistemică a ţesutului conjunctiv.

Un aspect particular îl au afecţiunile din grupa a II-a, care sînt considerate ca sindroame congenitale ale ţesutului conjunctiv, în aceste situaţii avînd de-a face cu o abiotrofie a conjunctivului care nu-şi mai poate îndeplini funcţiile sale normale (46, 447, 442). Bolile din grupa a III-a, privite prin prisma acestei clasificări se deosebesc prin faptul că ele reprezintă apariţii locale sau generalizate, ce se manifestă la nivelul ţesutului conjunctiv specializat.

În fine, grupa a IV-a cuprinde leziuni secundare ale ţesutului conjunctiv, ele fiind în întregime dependente de boala primară, respectiv de evoluţia şi intensitatea acesteia.

De asemenea, cercetări recente vin să încadreze în grupul conjunctivozelor şi porfiriile, dată fiind interesarea sistemică a întregului ţesut conjunctiv în aceste afecţiuni (104, 452, 470).

Indiferent de aceste puncte de vedere, pe care le-am prezentat, privind noţiunea de colagenoză şi conjunctivoză, un fapt este clar, în sensul că în ambele aceste oarecum delimitate stări morbide, avem de-a face cu o afectare a tuturor componentelor ţesutului conjunctiv. Dacă în colagenozele propriu-zise leziunile de tumefiere mucoidă, apariţia de fibrinoid, reacţiile granulomatoase, celulare şi scleroza sînt mai net exprimate şi recunosc oarecum o evoluţie stadială, aceasta nu înseamnă că în restul conjunctivozelor nu întîlnim aceste leziuni, fapt care justifică

imposibilitatea trasării unei granițe nete între noțiunea de colagenoză și conjunctivoză (304, 305, 311).

În afara acestor modificări histopatologice trebuie să relevăm faptul că aceste boli ale conjunctivului, îndeosebi conjunctivozele propriu-zise, se caracterizează și prin modificări ale statusului imunologic (272), evoluție cronică cu remisiuni și constatarea unei anumite ameliorări după administrarea de steroizi care se pare că normalizează procesele activității vitale în țesutul conjunctiv afectat.

Toate aceste caractere morfo-clinice sînt observate în fiecare formă nosologică, variații existînd numai în ceea ce privește extinderea și intensitatea leziunilor precum și în ceea ce privește localizarea proceselor patologice.

Analizînd în acest context, modificările histopatologice ale țesutului conjunctiv în condițiile bolilor de colagen trebuie să discutăm o serie de aspecte.

Klemperer (230) a stabilit încă din 1942, că degenerescența sau necroza fibrinoidă este elementul caracteristic al bolilor de colagen. Această degenerescență fibrinoidă se găsește însă în o serie de alte afecțiuni, care sînt departe de a fi incluse în grupul bolilor de colagen. Dar, în bolile de colagen se mai găsesc și alte leziuni, pre- și postfibrinoide, Astfel Talalev (cit. de 436), stabilește că leziunea prefibrinoidă, schimbările alterative și exsudative ale țesutului conjunctiv caracterizate prin edemul mucoid în care se remarcă o marcată bazofilie. La nivelul leziunii fibrele de colagen se scindează, își măresc volumul și se omogenizează, iar în substanța fundamentală se găsesc depozite de granulații bazofile și mase proteice.

Aceste fenomene sînt considerate ca fenomene de dezorganizare în substanța fundamentală, întovărășite uneori de ușoare modificări necrobiotice, cu o reacție pozitivă pentru fibrină (67). Faza aceasta de edem este denumită, ținînd cont de componenta mucoidă, ca intumescență mucoidă (322). Strucov (436) o consideră ca faza inițială de dezorganizare a țesutului conjunctiv, fază ce poate fi total reversibilă.

Ca substrat biochimic această fază de intumescență mucoidă este o redistribuire de substanțe cromotrope, care nu sînt altceva decît MPZ, acizi acumulați la nivelul țesutului conjunctiv alterat. Acești MPZ au o marcată hidrofilie ceea ce a permis lui Talalaev să denumească edemul ca edem cromotropic sau mucoid interesînd totodată cu substanța fundamentală și fibrele de colagen. Intensitatea intumescenței mucoide este variabilă pe de o parte cu intensitatea bolii de colagen iar pe de altă parte cu topografia zonei lezate. Astfel, ea este marcată în țesutul conjunctiv și perivascular al pielii (432) și pe de altă parte în țesutul perivascular al miocardului și în intima vaselor renale în cazul sclerodermiei (260, 293). În periarterita nodoasă ea este intensă în peretele vascular (344). În artrite reumatismale ea ocupă țesuturile periarticulare și cele perivasculare ale inimii. În lupusul eritematos este variabilă (125, 273). Acidul hialuronic este primul MPZ ce apare în cazul intumescenței mucoide, urmat de condroitinsulfat (78). În ce privește originea acestor MPZ, ele sînt urmarea proliferării fibroblastelor ca și a difuziunii lor prin peretele vascular (174). Relevăm faptul că tumefierea mucoidă

reflectă întotdeauna o fază inițială și reversibilă a dezorganizării țesutului conjunctiv.

Modificările fibrinoide reprezintă al doilea proces important, ce succede tumefierii mucoide.

Modificările fibrinoide sînt strîns legate de intumescența mucoidă, fapt vizibil în cazurile de lupus eritematos diseminat (274) ca și în recăderile bolii reumatismale (127). Ca entitate morfologică ideea de fibrinoid a fost introdusă de către Neuman. Fibrele conjunctive devin edemațiate, se omogenizează și în cele din urmă se dezintegrează, căpătînd apoi treptat afinitățile tinctoriale ale fibrinei. Denumită inițial ca degenerescență fibrinoidă, azi se acceptă denumirea de fibrinoid, prezentînd o serie de reacții pozitive pentru fibrină. Deși considerate de Klemperer (230) ca modificări specifice pentru bolile de colagen, modificările fibrinoide se găsesc și în alte afecțiuni, fapt care a constituit la acel moment unul din elementele care au dus la lărgirea cadrului bolii de colagen.

Discuțiile asupra esenței sau a naturii fibrinoidului și asupra mecanismului său de apariție sînt încă în curs (41). Un timp îndelungat a existat teoria că modificările fibrinoide sînt asociate cu o transformare particulară a fibrelor colagene ca spre exemplu saturarea lor în fibrină, care ar difuza prin pereții vaselor din patul vascular. Cercetări ulterioare au stabilit că modificările fibrinoide sînt însoțite nu numai de acumularea de fibrină ci și de cea de mucopolizaharide acide care precipită împreună cu proteinele plasmatice. Studiile histochimice mai detaliate ale fibrinoidului prin metode biofizice și electronomicroscopice au demonstrat că fibrinoidul nu conține numai fibre colagene alterate ci și mucopolizaharide acide, provenite din substanța interstițială. Acesta este motivul pentru care unii consideră fibrinoidul ca provenind din fibrinogenul plasmatic (87). Alții socotesc că fibrinoidul ar descinde din produsele de dezintegrare ale ADN-ului sau din substanța amorfă interstițială.

Astăzi se cunoaște că mucopolizaharidele acide ce conțin sulf și sînt prezente în țesutul conjunctiv alterat în cantități crescute, posedă o mare activitate de suprafață, ceea ce determină ca ele să interacționeze cu fibrinogenul plasmatic, cauzînd formarea unor compuși insolubili de fibrinogen. Depozitarea de fibrină poate avea loc la suprafața fibrelor colagene alterate, unde se poate evidenția distrugerea parțială a legăturilor dintre polizaharide și procolagen. Proteinele și polizaharidele eliberate în decursul dezintegrării fibrelor colagene și cele ale substanței fundamentale, pot la rîndul lor să formeze noi combinații anormale patologice. Astfel, modificarea fibrinoidă reprezintă o combinare de variate condiții patologice în țesutul conjunctiv, esențială dintre acestea fiind distrugerea fibrilelor colagene, dezorganizarea complexelor colagene, formarea de combinații patologice între elementele substanței fundamentale a țesutului conjunctiv și compușii plasmei sanguine alterate și ale fluidului tisular, precum și chiar cu fibrinogenul.

Se consideră actualmente posibilitatea existenței a trei varietăți de fibrinoid : fibrinoidul ce conține fibrină, fibrinoidul fără fibrină și necroza fibrinoidă. În fibrinoidul fără fibrină se observă tumefierea și confluarea fasciculelor de fibre colagene, omogenizarea lor, și o afini-

tate crescută pentru coloranţii acizi. Aparent fibrele colagene în astfel de condiţii sînt impregnate cu proteine plasmatice, albumine şi globuline.

În aceste cazuri, reacţia pentru fibrină este negativă. În dezvoltarea ulterioară, pe măsură ce permeabilitatea vasculară şi tisulară cresc, fibrele tumefiate se impregnează cu fibrinogen, tumefierea devine mai evidentă şi fibrele colagene cîştigă proprietăţi argirofile şi dau reacţia pentru fibrină pozitivă. În cele din urmă, fibrele colagene impregnate cu fibrinogen pot fi necrozate, în aceste cazuri, vorbindu-se de necroză fibrinoidă.

Reacţiile celulare ca şi tumefierea mucoidă şi modificările fibrinoide sînt foarte caracteristice pentru morfologia colagenozelor. Aceste reacţii sînt foarte variabile în diferitele forme de colagenoze şi pot fi considerate ca răspuns faţă de procesele de dezintegrare a ţesutului conjunctiv.

Astăzi este bine cunoscut că reacţiile celulare din boala reumatică de exemplu, sînt în mod special bine exprimate în ţesutul conjunctiv al miocardului, în artrita reumatoidă, în ţesutul paraarticular şi sinovial, în periarterita nodoasă şi mai puţin în sclerodermie, în pereţii vasculari, în lupusul eritematos, în acele organe şi ţesuturi în care predomină procesele de dezorganizare ale ţesutului conjunctiv. Componentele celulare ale infiltratelor inflamatorii pot fi dependente de particularităţile reactive ale ţesuturilor. De asemenea, tot ca o particularitate reactivă, pot fi menţionate şi celulele LE găsite în sîngele bolnavilor cu lupus eritematos (469).

Dezvoltarea sclerozei este rezultatul final al proceselor de dezorganizare a ţesutului conjunctiv (intumescenţă mucoidă, alterările fibrinoide, reacţiile celulare). Aspectul sclerozei este diferit după localizarea bolii de colagen, zonele de scleroză fiind variabile (95, 119).

De remarcat este faptul că evoluţia fazelor de intumescenţă mucoidă, de modificări fibrinoide ca şi de infiltraţie celulară poate să ajungă şi la restitutio ad integrum, dar recidivele pot apare oricînd.

Leziunile descrise mai sus se întîlnesc de obicei concomitent, putînd fi însă şi solitare. Asociate lor sînt constante modificările vasculare şi reacţiile cu celule plasmatice întîlnite în splină (177), ganglioni, amigdale, ca şi în unele zone de infiltraţii inflamatorii.

Vascularita în vase de calibre diferite este constant găsită în toate formele de colagenoză (6, 7, 9, 348, 412, 445). Aspectul morfologic al vascularitei este variabil topografic chiar şi în cadrul aceleiaşi colagenoze. Uneori, se limitează la proliferarea endoteliului cu formarea unui tromb endotelial în artere, arteriole şi capilare. Dacă acesta este însoţit de proliferarea celulelor adventiţiale, limitele vasului devin nedistincte. În leziunile vaselor de un calibru mai mare se pot adesea observa tromboze, necroze ale pereţilor, anevrisme acute şi hemoragii. Afectarea vaselor sanguine în procesul patologic este un caracter substanţial în morfologia generală a colagenozelor.

Ultimul caracter comun al tuturor colagenozelor este reacţia plasmocelulară întîlnită în splină, ganglioni, şi în ţesuturile interstiţiale ale variatelor organe. În ţesutul limfadenoid se pot observa celule plasmocitare în diferite stadii de maturaţie şi conţinînd mari cantităţi de acid ribonucleic, ce participă în sinteza imunoglobulinelor, cu funcţie de

anticorpi. Mai mult încă există un anumit raport între intensitatea reacției plasmocitare, respectiv formarea de anticorpi și acuitatea afecțiunii respective. Reacțiile plasmocelulare sînt considerate ca o manifestare a unui proces imunologic care este caracteristic întregului grup al conjunctivozelor și în particular al colagenozelor. În același timp este bine cunoscut că în colagenoze nu se produce o imunitate persistentă, știindu-se tendința colagenozelor pentru o evoluție cu reșute care reprezintă una din particularitățile esențiale ale acestui grup de boli.

În concluzie, în bolile de colagen, tabloul morfologic este deosebit de complex, formele de dezorganizare ale țesutului conjunctiv fiind întîlnite în diferite combinații. Procesele de dezorganizare ale țesutului conjunctiv în bolile de colagen se dezvoltă întotdeauna progresiv. Gradul de dezvoltare, de distribuție și localizarea primară a leziunilor produc manifestările clinice particulare fiecărui caz individual. Bazați pe aceasta se pot distinge diferite boli de colagen. Totuși, în mai toate bolile de colagen sînt atinse constant o serie de organe din care pielea este deosebit de frecvent interesată. Manifestări comune în grade variate sînt cele articulare (196), cardiace (35), renale (511), adesea pulmonare (80) și, în sfîrșit, modificări limfoadenoide (231); leziunile vasculare (444), de care am vorbit sînt substratul manifestărilor neuropsihice întîlnite în unele boli ale colagenului cum ar fi de exemplu lupusul eritematos, periarterita nodoasă sau dermatomiozita, aceasta din urmă considerată ca o displazie sistematizată a țesutului conjunctiv. Adăugăm de asemenea faptul că tablourile clinice și morfologice, deci aspectele morfo-clinice sînt adesea asociate, întîlnindu-se asocieri de lupus eritematos cu dermatomiozita și sclerodermia. De asemenea, pot exista asociații de tip : sclerodermie — porfirie, sclerodermie — silicoză etc.

Dacă ne referim pe scurt acum la leziuni în piele și diferite organe, se pot constata o serie de caractere diferențiale care determină aspectele caracteristice fiecărei afecțiuni în parte.

Astfel leziunile tegumentare sînt polimorfe. Scleroza dermică este apanajul lupusului eritematos cronic ; în dermatomiozită întîlnim intumescența mucoidă cutanată cu degenerescență a musculaturii dermice și fenomene accentuate de endotelită în vasele dermice și hipodermice. În periarterita nodoasă în tegument sînt caracteristici noduli vasculari, cu tendință obstructivă și cu intensă necroză fibrinoidă în peretele vascular. Sclerodermia prezintă leziuni cutanate caracteristice.

De asemenea leziunile articulare în boala reumatismală sînt date de unele alterații structurale în membrana sinovială : se dezvoltă o sinovită acută, cu proliferarea celulelor sinoviale, tumefierea mucoidă și modificări fibrinoide în țesuturile articulare, reacție celulară și vascularită. Toate aceste modificări atestă procese de dezorganizare ale țesutului conjunctiv. Țesutul granulativ însă nu se dezvoltă niciodată. Finalul procesului patologic în articulațiile afectate este limitat la o redusă scleroză în membrana sinovială și în alte țesuturi ale articulațiilor, fără a avea legături cu deformări evidente. În artrita reumatoidă aspectul este oarecum diferit, una din cele mai importante particularități fiind dezvoltarea țesutului de granulație care distruge structurile cartilaginoase și osoase de la nivelul suprafețelor articulare și în final conduce la apariția

leziunilor articulare din sclerodermie ; ele constituie reflectarea locală a modificărilor sclerodermice din întregul țesut conjunctiv, fiind caracterizate prin scleroză și atrofie (34).

De asemenea leziunile pulmonare din bolile de colagen sînt foarte similare în general, dar fiecare formă își are particularitățile sale histologice și topografice.

Leziunile cardiace întîlnite în bolile de colagen sînt de obicei specifice fiecăreia. În reumatism se produce o intensă dezorganizare a țesutului conjunctiv în corp cu dezvoltarea unei endocardite și unor granuloame specifice, conducînd spre scleroză primară (acelulară) sau secundară (celulară). În lupo-eritemato-viscerite, endocardita cu modificări fibrinoide este caracteristică.

Leziunile renale sînt adesea specifice fiecărei afecțiuni de colagen ; în reumatism sînt leziuni vasculare și glomerulare, în artrita reumatoidă amiloidoză, în sclerodermia edem al intimei arterelor renale interlobulare, iar în ramurile mai mici situate lîngă glomeruli, necroză fibrinoidă segmentară. În lupusul eritematos, leziunile renale nu pot fi considerate patognomonice, iar în periarterită domină prezența de infarcte. De asemenea leziuni importante renale întîlnim și în porfirii.

În ce privește leziunile hepatice, ele sînt mai puțin bine cunoscute, fiind știut doar faptul că în unele forme de conjunctivoze, îndeosebi în porfirii, afectarea hepatică este netă.

Concluzînd asupra varietății de aspecte hsitopatologice întîlnite în bolile de colagen, putem considera că este vorba în toate aceste afecțiuni de o interesare sistemică a întregului organism, leziunile deși recunosc un numitor comun, reprezentat prin aspectele histopatologice primare, prezintă în același timp o mare varietate, avînd în vedere electivitatea localizării și posibilitățile de combinare a acestora.

În afara modificărilor histopatologice întîlnite în bolile de colagen, este necesar să menționăm faptul că un alt element comun al acestui cadru nosologic este sindromul biologic (8), cu importanță deosebită în apariția aspectelor lezionale. Acest sindrom constă în :

a) *Anomalii ale proteinelor serice* caracterizate prin scăderea titrului serum-albuminelor, creșterea gamaglobulinelor, apariția de imunoglobuline anormale, scăderea complementului seric, creșterea fibrinogenului.

b) *Modificări imunologice :* bolile de colagen și îndeosebi lupusul eritematos sistemic se caracterizează din punct de vedere imunologic printr-o anticorpogeneză anarhică cu apariția de anticorpi multipli. Dintre toate aceste modificări imunologice, cele care au atras atenția în mod deosebit sînt reacțiile directe față de nucleul celular și constituenții săi, reprezentat în modul cel mai pregnant, prin prezența celulelor LE întîlnite în lupusul eritematos. Fenomenul prin care se produce celula LE are loc in vitro în urma incubării sîngelui periferic provenit de la bolnavii LED, timp de circa 2 ore, la 37°C și se caracterizează prin alterarea nucleului leucocitelor polinucleare în prealabil ușor lezate. Fangonnet (citat după 231) consideră că leucocitele normale nu sînt afectate.

Semnificația biologică a acestui fenomen, nu este încă pe deplin elucidată. Modul său de producere este următorul : inițial, avem de-a

face cu un fenomen de carioliză : nucleul unor leucocite se tumefiază dublîndu-şi sau chiar triplîndu-şi volumul, se omogenizează prin ştergerea desenului cromatinian şi îşi pierde bazofilia luînd aspectul unei mase fumurii azurofile. Nucleul astfel alterat se detaşează de citoplasmă şi apare ca un corpuscul LE liber. În jurul corpusculilor LE liberi se aglomerează atît leucocite polimorfonucleare neutrofile cît şi monocite, realizînd imaginea de rozetă. Unele din aceste leucocite, fagocitează materialul nuclear alterat şi se transformă în celule L.E. Deci fenomenul L.E. implică carioliza şi cariofagocitoza (231).

Fangonnet (citat de 264) a arătat că formarea celulei L.E. este un fenomen imunitar, dovedind aceasta prin îndepărtarea factorului L.E. prin absorbţia serului cu nuclei celulari. Menţionăm că investigaţiile asupra mecanismului fenomenului L.E. au dus la descoperirea unor reacţii imunologice adiţionale între serul bolnavilor cu lupus eritematos sistemic şi diferiţi componenţi nucleari : nucleoproteine nucleare, ADN, histone, glicoproteine etc. Pentru punerea în evidenţă a acestor anticorpi s-au folosit cele mai variate tehnici : imunofluorescenţa, reacţia de fixare a complementului, aglutinarea particulelor inerte sensibilizate cu compuşi nucleari, anafilaxia cutanată pasivă. Apartenenţa fiecăruia dintre aceşti factori antinucleari la una sau mai multe clase cunoscute de imunoglobuline face să se admită că este vorba de autoanticorpi.

Tot în cadrul diferitelor aspecte imunologice constatate în colagenoze menţionăm evidenţierea factorului reumatoid, a enzimelor antistreptococice şi a falselor reacţii pozitive pentru lues ce pot fi considerate ca manifestări ale bolii autoimune (205).

c) *Modificări hematologice :* în cadrul cărora menţionăm leucopenia, trombocitopenia, existenţa unui antitromboplastinogen, creşterea VSH-ului etc.

d) *Tulburări metabolice* complexe. Activitatea metabolică complexă la nivelul ţesutului conjunctiv face ca în bolile de colagen, paralel cu modificările fibrilare, colagenice şi elastice, să apară în serul bolnavilor cantităţi anormale de substanţe rezultate din aceste procese de degradare. Se constată astfel, creşteri marcate ale hexozaminei, component al mucopolizaharidelor din substanţa fundamentală conjunctivă, creşterea hidroxiprolinei, ca urmare a degradării colagenului, apariţia acidului 2-5-hidroxi-fenilpiruvic şi a acidului homogentizinic, consideraţi ca provenind în urma unui metabolism viciat al fenil-alaninei şi tirozinei, constituenţi ai scleroproteinei elastice şi care ar fi şi ei responsabili de destrucţia elastinei.

În contextul acesta al sindromului biologic şi al manifestărilor histopatologice întîlnite în conjunctivoze respectiv îndeosebi în colagenoze, avînd în vedere modelele experimentale pe care le-am utilizat în evidenţierea diverşilor factori ce intervin în etiopatogeneza acestor afecţiuni, este necesar să facem o menţiune specială asupra sclerodermiei şi a porfiriilor.

În ce priveşte sclerodermia relevăm că şi în această afecţiune întîlnim, în general, leziunile histopatologice primare, tabloul fiind însă dominat într-o primă fază de fenomene de vascularită, pentru ca apoi să se instaleze în final scleroza. Leziunile caracteristice şi constante, atît în

forma generalizată cît și în formele circumscrise (morpheea) se găsesc la nivelul tegumentului, afectările extrategumentare fiind și ele totuși foarte frecvente dar deosebit de variate.

În tegument au loc transformări ale fibrilelor conjunctive ce devin din ce în ce mai sărace în nuclei, iau o direcție paralelă cu suprafața epidermului, suferă îngroșări și omogenizări. Se produc disocieri în zona de limită dintre epiderm și derm, are loc atrofia glandelor sebacee și sudoripare, musculatura foliculilor piloși devine omogenă suferind procese de degenerescență ceroasă, leziune valabilă și pentru musculatura din derm în general, fibrele elastice se îngroașă și suferă fragmentări. Transformările sistemului vascular, în regiunea cutanată interesată se întîlnesc sub formă de îngroșări și omogenizări ale pereților vasculari însoțite de fenomene de endotelită. Se consideră de asemenea că în sclerodermie se produce progresiv o diminuare a numărului de capilare cît și o situare topografică mai apropiată de epiderm a glandelor sudoripare, paralel cu atrofia epidermului. De asemenea se constată colagenizarea rețelei reticulare și o diminuare globală a mucopolizaharidelor, evidențiabilă prin scăderea intensității reacției PAS. Unii autori consideră totuși că în tegumentul sclerodermic se constată o creștere a mucopolizaharidelor acide.

Alterările neurohistologice tegumentare sînt mai puțin evidente. Se consideră că avem de-a face cu o înmulțire a celulelor lui Schwann, paralelă cu o distrugere a reticulului terminal (John, 214). Pavlovski **(344) demonstrează că se produc în tegument distrucții avansate ale** cîmpurilor de receptori cît și transformări degenerative evidente ale reticulului terminal.

Cercetări electronomicroscopice (Seville) (417, 418), Keech (224, 225, 226), Korting (235, 234), Rodnan (395, 396, 397), aduc date noi în privința leziunilor tegumentare întîlnite în sclerodermie. Se constată astfel, apariția de fibrile subțiri colagene și aglomerări fibrilare, ansamblul general al imaginii evidențiind diferențieri nete în grosimea fibrelor. S-au descris și curbe grafice, după unii considerate caracteristice privind grosimea fibrilară în diferitele forme și faze de sclerodermie (187, 231).

Apariția în cantități mai mari a acestor fibrile subțiri cît și a diferențelor globale de grosime fibrilară este interpretată variat de către autori : astfel, se presupune existența unei sinteze crescute de colagen, a unei agregări modificate a moleculelor de colagen datorită schimbării compoziției calitative a substanței interfibrilare, a unei blocări a formării de rețele transversale, datorită lipsei de fermenți care să catalizeze formarea de legături chimice (187) deși aceste mecanisme in vivo principial nu ar putea fi separate unul de celălalt. Recent, se caută a se explica această mutare spre stînga a diametrelor fibrelor de colagen în sclerodermie, prin participarea componentei celulare a țesutului conjunctiv în cursul mecansimului de fibrilogeneză, ce pare a fi perturbat în aceste condiții [Rupec (504), Hatt (180)].

Tot microscopia electronică evidențiază în sclerodermie îngroșări ale endoteliului capilarelor cu creșterea mărimii celulelor endoteliale ce prezintă incluziuni intracitoplasmatice multiple, asemănătoare leiomio-

filamentelor, acestea putînd fi socotite drept substrat al alterărilor funcționale vasculare.

Tot referitor la sclerodermie trebuie făcută o scurtă mențiune asupra leziunilor extrategumentare.

La nivelul tubului digestiv, în diferitele sale segmente, se constată scleroza submucoasei, infiltrate limfocitare, atrofia musculoasei, leziuni ale plexurilor neuro-musculare (237, 506). Se constată apariția unui sindrom de malabsorbție (101), și uneori de ulcere peptice (191, 196).

Ficatul se consideră a fi rareori afectat (Tufanelli) (455), considerîndu-se că frecvența teleangiectaziilor ar demonstra această interesare hepatică (237).

La nivelul plămînului, se constată inconstant o fibroză densă cu îngroșarea septurilor interalveolare, îngustarea capilarelor, hiperplazia colagenului, fragmentarea fibrelor elastice, dispariția lumenelor alveolare (175, 455, 505).

Examenul anatomopatologic al cordului în cazurile de sclerodermie arată existența unei fibroze miocardice (149, 231), scleroza valvulelor (217) și leziuni degenerative ale musculaturii miocardice (471, 440). Middleton (507) atestă existența unei corelații între modificările miocardice și leziunile caracteristice de colagenoză existente în vasele miocardice.

Modificările vasculare periferice sînt cele caracteristice conjunctivozelor, cu deosebiri de grad, în funcție de situația topografică a rețelei afectate. Este vorba de o sclerovasculopatie (231), ce interesează îndeosebi tegumentul, rinichiul, cordul, și mai puțin pancreasul, splina și suprarenalele.

Leziunile renale se caracterizează îndeosebi prin interesarea arteriolelor cu depozitarea unei substanțe mucoide în intimă (Vassali) (456), existînd însă electiv la nivelul vaselor glomerulare depozite fibrinoide care îngroașă peretele capilar, dînd imagini de „Wire loops" (455, 508, 511). Articulațiile prezintă leziuni caracterizate prin sinovite, fibroze sinoviale în care găsim îndeosebi un infiltrat limfoplasmocitar (Rodnan) (396, 397).

Afectarea musculară, se caracterizează, în principal, printr-un proces de scleroză ce disociază fasciculele musculare (2, 259, 416). Se constată, de asemenea, degenerescențe ale musculaturii cît și fenomene de endotelită (Michalowski) (510). În dermatomiozită aceste fenomene sînt deosebit de evidente (Kozminska) (239). Se consideră că în sclerodermie leziunea musculară este primară și nu secundară unor leziuni ale sistemului nervos periferic (231, 350, 509).

Se constată de asemenea leziuni degenerative ale fibrelor nervoase și receptorilor din tegument, ceea ce se evidențiază fiziologic prin prelungirea cronaxiei (Iablomska) (208, 209).

În ce privește limfaticele Korting (231), descrie limfadenita cronică sclerozantă a ganglionilor viscerali, tradusă prin hipertrofia endoteliului sinusal, creșterea macrofagelor, hipertrofia țesutului conjunctiv, și diminuarea structurii limfatice.

Tot la sclerodermie se mai constată leziuni oftalmice de tipul parezei musculare, miosclerozei, retinitei degenerative (287) și leziuni otorinolaringologice de tip scleroză.

Concluzînd asupra sclerodermiei rezultă că argumentele de ordin histopatologic pledează pentru caracterul său sistemic şi încadrarea în grupul colagenozelor propriu-zise fiind afectate cu predominanţă aşa după cum s-a văzut componenta colagenică şi elastică a ţesutului conjunctiv.

Dintre bolile în care avem de-a face de asemenea cu o afectare sistemică a ţesutului conjunctiv, fără a întîlni totuşi în toată plenitudinea leziunile primare din colagenoze şi desfăşurarea lor stadială, ne vom opri asupra porfiriilor, care în ultimul timp încep să fie încadrate de către cercetători în grupul conjunctivozelor de tip displazic. Acest lucru este îndreptăţit atestat şi de unul din modelele noastre experimentale de tip conjunctivoză periferică.

Pentru a înţelege aspectele histopatologice din porfirii este necesar a face o succintă prezentare a cadrului lor etiopatogenic.

Porfiriile sînt afecţiuni ereditare sau cîştigate, caracterizate prin modificări patologice cantitative şi calitative în sinteza unor produşi intermediari precursori ai hemoglobinei, denumiţi porfirine. Prima etapă în biosinteza porfirinică este formarea unui acid cetonic liniar cu 5 atomi de carbon, acidul delta-amino-levulinic, plecîndu-se de la glicocolul activat şi succinil coenzima A din ciclul Krebs (106, 140, 141, 219). În a doua etapă are loc o autocondensare a două molecule de acid delta-amino-levulinic rezultînd o moleculă de porfo-bilinogen derivat monopirolic, precursor al inelului tetrapirolic din porfirine (125, 243). Într-o fază următoare, porfobilinogenul este convertit în uroporfirinogen printr-un mecanism enzimatic încă insuficient cunoscut (66, 68, 129, 255). Urogenul rezultat este transformat în coprogen prin convertirea a 4 grupări acetice colaterale în funcţii metilenice (53, 64, 70, 284). Transformarea coprogenului în protogen urmează necesitînd decarboxilarea a două grupări propanoice în grupări etil şi oxidarea acestora în funcţii vinil (244). Enzima care catalizează această reacţie este legată de mitocondrii şi are o specificitate limitată (411). Această fază necesită prezenţa oxigenului, spre deosebire de etapele anterioare care se realizează în anaerobioză (129). Etapa finală a metabolismului porfiric interesează încorporarea în molecule de protoporfirină a unui atom de fier bivalent sub influenţa unei enzime sulfhidrice cu localizarea în mitocondrii (310). O privire de ansamblu asupra fazelor biosintezei porfirice ne face să remarcăm alternanţa naturii sulfhidrice şi nonsulfhidrice a enzimelor precum şi localizarea lor intracelulară. Cercetări din ultimul timp vin să ateste existenţa de legături între biochimismul colagenului şi biochimismul produşilor porfirici (141).

Metabolismul porfiric recunoaşte o reglare cantitativă şi calitativă foarte complexă, în acest sens, la nivelul lanţurilor enzimatice intervenind : retroinhibiţia AAL-sintetazei, inhibiţia prin represie a AAL-sintetazei, inhibiţia succinil coenzimei A, activarea prin ATP a unui inhibitor fiziologic al porfirinogenezei ce ar interveni înainte de acţiunea AAL-sintetazei. Plecîndu-se de la observaţia că particularităţile dinamice ale metabolismului unei specii se transmit de la o generaţie la alta, s-a pus problema că mecanismele de reglare sînt determinate la nivelul materialului ereditar (20). Leziunile biochimice în porfirii interesînd elemente de ordin metabolic ce duc la tulburarea sintezei proteice la diferite

nivele, conduc în ultimă instanță la acumularea de porfirine normale și patologice, în diferite sectoare ale organismului, fapt ce este răspunzător de apariția complexului lezional histopatologic în porfirii. În ultimul timp, se elucidează din ce în ce mai mult faptul că porfirinele, îndeosebi cele patologice, prin mecanisme biochimice complexe, interesează țesutul conjunctiv, realizînd histopatologic aspecte asemănătoare cu conjunctivozele, îndeosebi în anumite tipuri de maladii porfirice.

Înainte de a detalia leziunile histopatologice întîlnite în porfirii, este necesar a prezenta o scurtă clasificare a acestora. Recent, avînd în vedere criterii mixte clinico-biochimice care țin seama atît de locul de acumulare (care corespunde probabil și cu locul principal de formare) a porfirinelor patologic sintetizate, cît și de tipul lor biochimic, precum și de caracteristicile sindromului clinic, porfiriile se împart în :

— *porfirii eritropoetice*, în care sinteza și acumularea excesivă de porfirine patologice are loc la nivelul măduvei hemato-formatoare și a liniei celulare derivate. Dintre acestea menționăm : porfiria eritropoetică congenitală, protoporfiria eritropoetică congenitală, coproporfiria eritropoetică congenitală ;

— *porfirii hepatice*, în care acumularea în exces are loc la nivelul celulei hepatice și în cadrul cărora deosebim următoarele entități : porfiria acută intermitentă, porfiria cutanată tardivă, porfiria mixtă, coproporfiria ereditară, coproporfiriile simptomatice apărute după intoxicații cu plumb, alcool, barbiturice sau după insuficiența hepatică. Remarcăm faptul că fotosensibilizarea cutanată este prezentă aproape în toate tipurile de porfirii, fiind de o mare însemnătate diagnostică.

Referitor la aspectul histopatologic trebuie să remarcăm dintr-un început că deși aceste maladii sînt cunoscute, există încă numeroase elemente histopatologice încă insuficient cercetate. În ce privește porfiriile eritropoetice s-a cercetat îndeosebi aspectul tabloului sanguin, și diferite componente ale serului bolnavilor suferinzi de aceste afecțiuni, decelîndu-se în același timp și diferite fracțiuni porfirice apărute în cursul acestor stări morbide.

Referitor la porfiriile hepatice ale căror leziuni biochimice se cunosc, fiind vorba în aceste cazuri de o sinteză crescută de AAL-sintetază, de tulburări enzimatice la nivelul treptelor de sinteză porfirică, de alterarea activității decarboxilazelor și coproporfirinogenoxidazei, cercetarea histopatologică începe să ateste faptul că avem de-a face cu o leziune sistemică ce interesează îndeosebi componența conjunctivă din diferite sectoare ale organismului.

Astfel, pe lîngă leziunile hepatice, ce îmbracă forme foarte variate și nespecifice pentru boala în sine, începînd cu intumescența tulbure și terminînd cu fibroza constînd în proliferarea fibroblastică și conjunctivă masivă cît și din apariția de infiltrații celulare de tip limfomonocitar (102, 103, 153), se constată și leziuni ale tegumentului, rinichiului și ale sistemului nervos.

În tegument se remarcă atrofia epidermului, colagenizarea dermului, depozitarea de calciu în derm și hipoderm și prezența unor infiltrații inflamatorii de tip limfocitar. De asemenea se pot releva sectoare de edem mucoid, și mase de substanță hialină. Tot în cadrul manifestări-





lor cutanate, îndeosebi în porfiria cutanată tardivă se remarcă procese de elastoză şi chiar aspect de sclerodermie generalizată, fiind imposibil în aceste condiţii pe baza examenului histopatologic al tegumentului a face diagnosticul diferenţial între afecţiunea porfirică şi sclerodermie. Se întîlnesc totodată procese de endotelită generalizată cu degenerare pseudohialină a capilarelor şi infiltrate perivasculare. Se consideră că alterarea ţesutului conjunctiv al tegumentului în cazul porfiriilor ar fi dată de acţiunea porfirinelor fotosensibilizante rezultate dintr-o viciere a metabolismului pirolilor activaţi de lumina cu anumită lungime de undă (270). De asemenea histopatologic s-au mai evidenţiat leziuni interesînd limitanta elastică a glomerulului renal. În stadiile tardive ale porfiriilor se semnalează leziuni ale nervilor periferici şi ale celulelor din cornul anterior, ganglionii spinali, cerebel, şi mai rar din cortex, acestea din urmă îndeosebi în cazul porfiriilor cu evoluţie rapidă fatală (90).

Din cele expuse privind histopatologia porfiriilor, rezultă faptul că în aceste maladii întîlnim leziuni multiple ce vizează diversele sectoare din organism şi îndeosebi componenta conjunctivă, fapt ce justifică încadrarea unora dintre formele clinice ale porfiriilor între conjunctivoze, element ce ne-a determinat şi pe noi a orienta cercetarea experimentală în acest sens. Subliniem, de asemenea, că mecanismul fiziopatologic al leziunilor sistemice porfirice este de ordin metabolic, el fiind o tulburare în lanţul enzimatic al sintezei porfirice (74, 420).

După această trecere în revistă a diverselor aspecte histopatologice privind conjunctivozele în general şi unele entităţi din acest cadru în particular (sclerodermia şi porfiriile), este necesar a face corelaţia de rigoare cu verigile etiopatogenice, respectiv cu factori ce pot fi incriminaţi în patologia conjunctivului întîlnită în clinica umană. Trecînd peste factorul ereditar, a cărui importanţă în anumite forme de conjunctivoze este indiscutabilă şi care nu face obiectul prezentei lucrări, este necesar a lua în discuţie cele două mecanisme esenţiale incriminate în geneza colagenozelor, respectiv mecanismul de ordin imunitar, care în cazul nostru este din ce în ce mai mult legat de producerea sclerodermiei şi mecanismul metabolic care este socotit a fi în exclusivitate în cazul porfiriilor şi incontestabil asociat în cazul sclerodermiilor.

**Mecanismul imunologic.** Se consideră de către unii autori că la baza colagenozelor ar fi procese de autoimunizare, bolile de colagen reprezentînd nişte adevărate modele de boli autoimune. Pentru fundamentarea ştiinţifică a unei astfel de concepţii era necesar să se demonstreze în prealabil posibilităţile cît şi condiţiile în care ţesutul conjunctiv ar putea căpăta proprietăţi antigenice, postulat pe care ne grăbim să adăugăm este larg demonstrat astăzi.

Astfel, s-a putut determina (205), apariţia de anticorpi specific anticolagen, detectaţi cu ajutorul reacţiei de fixare a complementului, în urma injectării intraperitoneale repetate la iepuri a colagenului hidrosolubil extras din tendon de şobolan. Acelaşi fenomen a fost reprodus apoi la cobai, folosindu-se un colagen homolog, în asociere cu adjuvantul Freund iar studii efectuate cu ajutorul imunofluorescenţei au demonstrat

că anticorpii antițesut conjunctiv obținuți în felul arătat se fixează în mod electiv atît pe fibrele de colagen cît și pe acelea de reticulină.

Mai departe s-au putut obține imunizări la cobai față de diversele polipeptide ce intră în compoziția colagenului ca : poliprolina, cuplurile prolin-glicină etc.

Pe de altă parte Hall (178) a constatat existența în serurile nefrotoxice a unor anticorpi antireticulină, fracțiune antigenică răspunzătoare de apariția unor asemenea anticorpi fiind o glicoproteină ce intră în compoziția reticulinei. De asemenea s-a mai putut observa că proteinele și polizaharidele substanței fundamentale se pot comporta și ele, fie ca antigeni complete, fie ca haptene, capabile în consecință să inducă apariția de anticorpi corespunzători.

Din cele spuse rezultă că s-a putut demonstra astăzi, că, în anumite împrejurări, anume atunci cînd elementele normale ale țesutului conjunctiv au fost alterate prin intervenția unui factor modificator, acest țesut denaturat astfel în compoziție se va comporta de aici înainte ca un produs străin organismului, deci capabil să capete în această calitate proprietăți antigenice, putînd stimula dezvoltarea unor anticorpi corespunzători lui. Realitatea procesului de autoimunizare demonstrează după cum am văzut pe cale experimentală a putut fi verificată și la pacienții atinși de una sau alta din colagenozele în chestiune.

Astfel, în sclerodermie Rothmann (după 23) a demonstrat existența unor anticorpi antinucleari, Sonnichsen (după 272), confirmînd la rîndul lui cu ajutorul metodei de imunofluorescență prezența unor astfel de anticorpi în 85% din cazurile studiate. Cît privește dermatomiozita considerată astăzi din punct de vedere patogenic drept o paraneoplazie de origine autoimună, s-a putut pune în evidență și aici de către Curtis prin teste cutanate cît și prin probe de transfer pasiv existența unor anticorpi autoimuni.

Dacă însă existența autoanticorpilor despre care am vorbit în bolile zise de colagen este bine demonstrată astăzi intervenția acestor autoanticorpi în dezvoltarea stărilor morbide în chestiune a fost contestată de către unii autori. S-a zis astfel că, dat fiind caracterul degenerativ al leziunilor tisulare din aceste afecțiuni, anticorpii dezvoltați sub acțiunea lor n-ar face altceva decît să reflecte răspunsul organismului față de produsul pus în circulație de focarele de țesut degenerat. Cu alte cuvinte nu ar fi vorba aici decît de niște anticorpi „de prezență" lipsiți prin ei înșiși de orice acțiune nocivă asupra celulelor și țesuturilor.

Cercetări făcute însă în timpul din urmă în această problemă au arătat că acest mod de a vedea lucrurile nu corespunde realității. Astfel studiile de microcinematografie întreprinse asupra dinamicii fenomenului L.E. au arătat că punerea în contact a serurilor lupice conținînd factorul L.E., adică a unor anticorpi antinucleari, cu o suspensie de leucocite normale vii, determină într-o primă fază, omogenizarea nucleului lor, care își pierd aspectul granular al cromatinei sale, pentru ca apoi nucleul să se umfle și să-și piardă lobulațiunea caracteristică, căpătînd aspectul unei mase informe. Concomitent cu cele arătate se produce o lichefiere a protoplasmei, pentru ca în cele din urmă să se realizeze o degenerare completă a acestor elemente tradusă prin fragmentarea și topirea leucocitelor alterate de anticorpii corespunzători.

În baza celor arătate se poate afirma că anticorpii antitisulari ce iau naştere în cursul proceselor autoimune sînt capabili să determine leziuni degenerative şi destructive nu numai asupra ţesutului sau organului din care antigenul provenea ci într-o măsură ceva mai mică şi faţă de alte organe, ceea ce explică caracterul sistemic pe care-l îmbracă colagenozele, caracter ce derivă dintr-o acţiune polivalentă a autoanticorpilor tisulari.

Existenţa şi rolul autoanticorpilor în dezvoltarea colagenozelor majore fiind astăzi demonstrată, discuţiile care mai persistă încă în cadrul acestei probleme sînt acelea referitoare la cauza sau la cauzele răspunzătoare de declanşarea procesului de autoimunizare. În această privinţă s-au emis mai multe ipoteze.

Astfel, în baza înrudirii biochimice între anumiţi factori imunostimulanţi şi componentele ţesuturilor organismului animal, ar fi posibil ca anticorpii dezvoltaţi în urma solicitărilor iniţiale ale agentului microbian în chestiune să se arate active şi faţă de anumite structuri sau organe ce alcătuiesc corpul nostru, interpretare care s-ar impune mai ales în cazul reumatismului poliarticular acut, dat fiind rolul infecţiei cu streptococi hemolitici în această boală.

O altă ipoteză care şi-a făcut drum în timpul din urmă este aceea conform căreia mecanismele imune ce prezidă la dezvoltarea colagenozelor ar fi puse în mişcare de modificări clonalgenetice, atestate de anumite modificări microscopice în structura timusului. Caracterul genial al intervenţiei clonilor în dezvoltarea colagenozelor a fost susţinut pe baza constatării unor manifestări izopatologice la ascendenţii, colateralii, descendenţii bolnavilor atinşi de colagenoze majore, traduse fie prin manifestări similare dar mai ales prin stigmatele serologice proprii acestor stări susţinîndu-se astfel chiar existenţa unei adevărate diateze colagenozice. Ţinem însă să observăm că argumentele invocate în favoarea acestei ipoteze ne apar încă insuficiente numeric faţă de frecvenţa altor boli ele putînd fi interpretate şi ca nişte simple coincidenţe, problema rămînînd în studiu.

**Mecanismele de ordin metabolic.** Aşa cum am amintit mai sus, tulburările interesează metabolismul unor aminoacizi, îndeosebi aromatici. Dereglările metabolice menţionate interesează unii dintre aminoacizii ce intră în compoziţia moleculei de colagen cît şi în aceea a componentelor substanţei fundamentale. Ţinînd seama de acest lucru, în scopul încadrării tulburărilor în chestiune în fiziopatologia generală de ţesut conjunctiv s-au invocat următoarele două ipoteze : pe de o parte existenţa unui viciu metabolic genetic, care ar determina o neutralizare a acestor aminoacizi, atît de indispensabili vieţii componentelor tisulare ca şi a substanţei fundamentale, elemente care din această cauză ar suferi alteraţiuni ireversibile, iar pe de altă parte intervenţia unor dereglări enzimatice, traduse mai ales prin producerea de enzime hidro- şi proteolitice care atacînd colagenul şi substanţa fundamentală, le depolimerizează, punîndu-se în libertate cu ocazia acestui proces, componenţii lor aminoacizi. În legătură cu cele enunţate a mai fost pusă recent în discuţie problema participării lizozomilor în mecanismul patogenic enzimatic al colagenozelor. Se ştie că lizosomii au un bogat echipament enzimatic, dintre care unele enzime pot ataca colagenul : colagenaza, alfa-glucozidaza, beta-N-acetil-gluco-

zamidaza, beta-glicurozidaza, arilsulfataza A și B, precum și hialuronidaza. Se mai știe astăzi că anumiți factori exogeni cum ar fi de exemplu radiațiile spectrului ultraviolet sau factori endogeni ca reacțiile antigen-anticorp, în calitatea lor comună de agenți nocivi asupra membranelor sînt capabili să afecteze membrana limitantă lizosomală și să favorizeze astfel punerea în libertate a acestor enzime lizosomale. Această eliberare poate să ducă la distrugerea elementelor celulare, ceea ce i-a făcut pe unii autori să considere lizosomii drept adevărate mijloace de „sinucidere" ale elementelor tisulare. Dacă la cele de mai sus adăugăm și faptul că unele din medicamentele cu acțiune favorabilă în colagenoze ca de exemplu hormonii corticoizi, antimalaricele de sinteză își datorează acțiunea lor, rolului de „stabilizatori" pe care ele îl exercită asupra lizosomilor, pe care îi protejează față de acțiunea agenților membrano-nocivi de care am vorbit, reiese și mai mult în evidență rolul și importanța lizosomilor în geneza colagenozelor cît și perspectivele pe care le deschid prin cunoașterea la nivelul infrastructural și biomolecular a mecanismelor fiziopatologice ce stau la baza acestor afecțiuni.

## 2. AFECTAREA ȚESUTULUI CONJUNCTIV ÎN CONDIȚII EXPERIMENTALE

Încă din antichitate, Hipocrate a descris o boală ce apare atît la om ca și la animale după ingerarea anumitor specii de mazăre (Lathyrus sativus), boala fiind denumită latirism.

Primul indiciu că fructele de latirus ar fi un factor cauzator de boală, după Donn (citat de 231), îl reprezintă o decizie a ducelui De Würtemberg din Germania, care interzicea utilizarea făinii din *Lathyrus sativus* pentru coacerea pîinii. Cazuri de latirism uman au fost observate în secolul al XIX-lea în țările mediteraneene, în Orientul Apropiat și în India, mai ales pe timp de foamete. În 1873, Cantani (citat de 231), a definit boala cunoscută pînă atunci sub diferite denumiri, cu termenul de latirism. În timpuri mai apropiate asemenea afecțiuni au fost observate mai ales după ultimul război mondial în lagărele de concentrare și de prizonieri.

Pe prim plan al tabloului clinic în cazul latirismului uman se situează accese neurologice ce se apropie de cele din paralizia spinală spastică (Selye, 513).

La acestea se adaugă fenomenele de cateolatirism (Düerr, 517), care se pot împărți în 4 subgrupe :

1 — tulburări de creștere ;

2 — deformări scheletice (327) ca spre exemplu deformarea oaselor lungi, exostoze la nivelul inserțiilor musculare, deformări ale coloanei vertebrale, însoțite adesea de alunecarea vertebrelor și compresiuni medulare ;

3 — friabilitatea anormală a fasciilor ligamentelor și capsulelor articulare ;

4 — afecțiuni vasculare caracterizate prin necroza tunicii medii și anevrism.

De asemenea s-a remarcat histologic afectarea apreciabilă a musculaturii striate (231).

În anul 1933, Geiger, Steenbach şi Parsons (512) au reuşit prin hrănirea cu *Lathyrus odoratus,* să inducă la şobolani un tablou clinic la care se constată îndeosebi afectarea ţesutului mezenchimal. Acest osteolatyrism cum îl denumeşte Selye (513), este o afecţiune mezenchimală condiţionată chimic şi care se aseamănă cu colagenozele acute, modelul acesta experimental fiind de o deosebită importanţă pentru studiul şi înţelegerea proceselor patologice din ţesutul conjunctiv. Menţionăm de la început faptul că în acest model experimental există unele constatări biochimice care contravin cu cele din sclerodermia progresivă, deşi modelul prezintă multe puncte comune cu această afecţiune (Ponsetti) (514), (Corting şi Hotlzman) (231).

În 1954, Schiling şi Strong (515) au reuşit să izoleze gamaglutamic betaproprionitrilul şi să-l identifice ca fiind principiul activ din *Lathyrus odoratus,* responsabil de apariţia afecţiunii. Cercetări biochimice arată că grupul gama-glutamic este fără influenţă asupra acţiunii acestei substanţe.

S-a putut dovedi că şi o serie de alte substanţe compuse prezintă acţiuni patogene asemănătoare. Dintre aceste substanţe citām : aminoacetic nitrilul, metilen-acetonitrilul, diferiţi derivaţi n-acetil ai proprionitrilului şi totodată o serie de alţi compuşi, reprezentînd grupe chimice diferite ca spre exemplu : cistamina, semicarbazilul şi hidrazina (Levene — 265, Selye — 513, Rasmus — Tarnavski — 516).

Cu ajutorul beta şi beta-aminoproprionitril sau derivaţi cu structură asemănătoare cu a beta-amino-proprionitrilul s-a putut induce la animale de experienţă respectiv şobolani, un tablou clinic de tipul unei afectări neurologice concomitent cu lezarea mezenchimală denumit neurolatirism experimental.

Simptomele fac să ne gîndim la o tulburare a coordonării cerebrale la care concomitent se produce o spasticitate a musculaturii şi c astenie probabil de natură neurologică la nivelul extremităţilor. Acest tablou se apropie de neurolatinismul uman.

Inhibiţia ţesutului conjunctiv în latirism, se manifestă cu atît mai pronunţat cu cît metabolismul ţesutului conjunctiv este mai intens, deci cu cît animalul de experienţă este mai tînăr. Nu s-a putut observa vreo influenţă a sexului asupra evoluţiei latirismului. De asemenea, contrar celor descrise de Bachuber (21), Holtzman şi Kühn (241), consideră că proporţia mai mare de proteine în hrană nu inhibă evoluţia latirismului.

Din cercetări biochimice rezultă că în osteolatirismul experimental practic toate componentele ţesutului conjunctiv şi îndeosebi fibra colagenă şi mucopolizaharidele suferă transformări importante.

Relativ la mucopolizaharide există păreri foarte contradictorii. Astfel, Menzies şi Mills (287) şi Churchill (99) pe baza cercetărilor histologice şi histochimice au găsit o creştere a condroitinsulfatului în aorta şobolanilor cu latirism. Keech (225) prin cercetări electronomicroscopice constată o creştere cantitativă a mucopolizaharidelor în aorta şobolanilor latirici. Grandt (518) remarcă în aortă prezenţa sporită de acid uric. Niekari (323) observă creşterea uşoară a condroitinsulfatului în pielea

şobolanilor latirici. Contrar acestor autori, alţii printre care Castellani (84, 85), relevă o scădere a mucopolizaharidelor şi îndeosebi a hexozaminei în epifizele şi diafizele oaselor lungi la şobolanii latirici. De asemenea, Hartman (519) evidenţiază o scădere a mucopolizaharidelor în cartilaje şi aortă.

Karnovschi (220) constată la nivelul cartilajului iar Grandt (518) la nivelul tegumentelor că nu ar fi nici o schimbare a conţinutului în mucopolizaharide.

Nikeari (325) a găsit în pielea şobolanilor latirici o creştere a proteinelor necolagene extractibile cu soluţie saturată de fosfat monosodic. Aceste proteine erau reprezentate îndeosebi de albumine şi gamaglobuline. Se mai observă de asemenea o scădere a grăsimilor neutre.

Cercetări serologice asupra haptoglobinelor şi ceruloplasminelor relevă lipsa unor schimbări cantitative ce să vizeze aceste fracţiuni (521).

În ce priveşte fosfataza alcalină se constată o scădere a acestei enzime la nivelul diafizei femurale a şobolanilor latirici şi o creştere apreciabilă a acestei fracţiuni în măduva osoasă (Aschkenasy) (18).

Referitor la influenţa factorilor laritogeni asupra colagenului diverşi autori au găsit o creştere a fracţiunii solubile a sării neutre (Levene) (264, 265) şi Gross (268).

Cercetări cu glicină marcată $C^{14}$ la şobolanii latirici demonstrează că sinteza moleculei de colagen nu este inhibată de către beta-amino-proprionitrol ci dimpotrivă ea se intensifică. Această sinteză crescută însoţită de o creştere a dezagregării colagenului pe seama fracţiunii solubile în săruri neutre (407), sînt caracteristice colagenozei de tip latirogen. Cu toate acestea dozele mari de beta-amino-proprionitril ce conduc la forma clinică însoţită de modificări accentuate macroscopice ale scheletului au drept efect o inhibiţie apreciabilă a sintezei de colagen (Kühn — 241). În afara acestor modificări s-a putut constata că beta-amino-proprio-nitrilul blochează ramificaţiile transversale intermoleculare ale colagenului astfel încît la animalele latirice este mult încetinită trecerea de la colagen solubil în săruri neutre în cel solubil în acid şi în sfîrşit, în acel insolubil. De asemenea şi trecerea directă a colagenului solubil în cel insolubil este mult încetinită (294, 424). Remarcăm totodată că în afara interesării legăturilor intermoleculare în colagenoza latirică sînt afectate şi legăturile intramoleculare. Aceasta rezultă din faptul că fracţiunea de colagen solubil în acid, la şobolanii latirici contrar situaţiei de la şobolanii normali, nu conţine component beta (Martin) (281, 282, 283).

Ca simptom al unei dezorganizări a colagenului, Holtzman (231) găseşte la animalele latirice o creştere de „collagen like — protein" în ser, iar Martin (283), Orbison, McCrary şi Callman (520), constată o eliminare crescută de dihidroxiprolină prin urină (213).

Se remarcă în serul şobolanilor latirici o activitate transaminazică crescută, o creştere a creatinfosfokinazei şi a miochinazei (Korting — 231). Aceste enzime reprezintă un indiciu pentru participarea apreciabilă a musculaturii în cazul latirismului experimental la şobolani.

Cercetări electronomicroscopice nu evidenţiază tulburări în structura morfologică a fibrei colagene la şobolanii trataţi cu betaamino-

proprionitril, relevîndu-se doar apariţia cantitativ sporită a fibrilelor mai subţiri Holtzman (231), Millington (298). Această constatare electronomicroscopică trebuie coroborată cu rezultatele biochimice care indică creşterea colagenului solubil în săruri neutre şi maturizarea deficitară a fibrilelor la şobolanii latirici. În cartilajul costal al acestor animale la microscop electronic se pot observa de asemenea caracteristici celulare care permit a se conclude asupra unor tulburări în formarea complexului mucopolizaharid-proteină (Hartman — 519).

Geneza şi punctul primar de atac al substanţei latirogene în cadrul colagenozei osteolatirice încă nu sînt clare. Astfel Hartman (519) crede că mucopolizaharidele acide ar scădea prin tulburarea procesului de sinteză a lor de către fibrocite, proces consecutiv căruia am avea de-a face şi cu o formare diminuată de substanţă fundamentală, fapt ce ar conduce la o interesare a funcţiei de matrice a substanţei fundamentale, explicîndu-se astfel lipsa de maturizare a fibrei colagene.

Importanţa latirismului experimental în cercetarea sclerodermiei constă în primul rînd în faptul că prezintă posibilitatea urmăririi reactivităţii ţesutului conjunctiv sub acţiunea a diferiţi agenţi terapeutici în condiţiile acestui model de colagenoză experimentală. Astfel, s-a putut constata un efect terapeutic pozitiv al vitaminei $B_6$ administrată concomitent cu substanţa latirogenă (Levene — 264). Acţiunea estrogenilor nu este încă elucidată. Referitor la tiroxină, unii consideră că are o acţiune de protecţie a ţesutului mezenchimal faţă de influenţa substanţelor latirogene (Jimiez — 214), (Heed — 183), în timp ce alţii (Leriche — citat după 231) consideră că tiroidectomia la om ar avea efecte favorabile, oprind evoluţia sclerodermiei.

S-a evidenţiat de asemenea că salicilatul de sodiu şi hidrocortizonul influenţează metabolismul colagenului transformat latiric prin scăderea fracţiunii de colagen solubil în săruri neutre, fracţiune ce iniţial este crescută.

Holtzman (231) arată, de asemenea, că în serul şobolanilor latirici se produce o creştere a enzimelor proteolitice, creştere ce poate fi estompată prin administrarea de corticosteroizi.

Considerînd global aceste date din literatură privind modelele de colagenoză experimentală, putem considera că aceste modele au fost investigate destul de sporadic, mai ales din punct de vedere biochimic, cercetarea histologică fiind încă destul de lacunară. De asemenea, menţionăm încă de pe acum, urmînd a relua problema odată cu discuţia rezultatelor obţinute de către noi, că aceste modele numite de colagenoză experimentală nu reproduc întreaga gamă de leziuni histopatologice caracteristice colagenozelor, fapt ce ne îndreptăţeşte să le considerăm doar ca făcînd parte din grupa conjunctivozelor experimentale, avînd valoare de a ne sugera modul în care diverşi factori influenţează reactivitatea ţesutului colagen.

Avînd în vedere că cel de al doilea model experimental utilizat de noi este reprezentat de o conjunctivoză hexaclorbenzenică de tip porfiric este necesar a prezenta cîteva elemente referitoare la porfiriile experimentale.

Pornindu-se de la observaţiile din clinica umană unde s-a remarcat că secundar administrării unor substanţe medicamentoase (sulfonal,

sedormid etc.) apar diferite tipuri de porfirii, s-a încercat producerea la animalele de experiență a unor forme de porfirinopatii induse cu astfel de substanțe numite porfirogoge.

Astfel, Gajdos (142—146) și Gray (159) cercetînd porfiria experimentală indusă prin sedormid și acetamid, constată tulburări însemnate enzimatice privind catalaza hepatică, cît și oxiprolina, aceasta din urmă vizînd direct metabolismul colagenului (363).

Tulburările metabolice apărute în porfiria experimentală au fost interpretate din punct de vedere biochimic diferit. Tschudy (452—454) constată că în porfiria acetamidică apare o diminuare considerabilă a oxidării glicinei în bioxid de carbon. Acești autori sînt de părere că sinteza unei cantități crescute de precursori ai porfirinelor se datorează tocmai acestui fenomen. De Matteis (115—118) și Rimington (391) emit ipoteza că leziunea biochimică prin sedormid sau acetamid, constă într-o reducere a ciclului acetil-CoA-aminoacetonei în favoarea ciclului succinil-CoA-acidaminolevurinic; că scăderii sintezei acetatului activ și aminoacetonei îi corespunde o sinteză crescută de acid aminolevulinic, porfobilinogen și porfirină. Granick (160—161) folosind ca model exprimental cobai și șobolani intoxicați cu 3,5-dicarbetoxi-1,4-dihidroporfirina, demonstrează o creștere pronunțată a AAL-sintetazei hepatice.

Griseofulvina, antibiotic folosit extensiv pentru tratamentul micozelor, este o substanță al cărei efect porfirogenetic a fost evidențiat în ultimul timp. Barich (citat după 103) observă că administrarea orală prelungită în doze ridicate a griseofulvinei la șobolani, produce hepatomegalie cu afectare tisulară și condensări colagene în dermul animalelor. Paget (336) confirmă efectul hepatotoxic al griseofulvinei, arătînd că administrată prelungit la șobolani în alimentație, duce la apariția hepatomului. Cercetările lui Rimington (391) și De Matteis (118), vin să ateste faptul că griseofulvina adminstrată per os la șoareci, produce o marcată tulburare a metabolismului porfiric cît și dezorganizări localizate în tegument, ale țesutului conjunctiv. Secțiunile și examinările histopatologice făcute pe ficatul animalelor care au primit griseofulvină, arătau o acumulare de protoporfirină la 10 zile după administrarea substanței, ca un pigment brun localizat în canaliculele hepatice, ducturi și celule Kupffer. În stadiile tîrzii ale intoxicației s-au semnalat proliferări ale ductelor hepatice cu mici arii de necroză. Cu ajutorul modelului experimental s-a arătat că se produce o scădere cantitativă a catalazei hepatice aproape la jumătate, în timp ce catalaza sanguină rămîne nemodificată (363). Prin experimente in vivo cu $Fe^{59}$ s-a observat o sinteză crescută de hem la nivelul ficatului animalelor tratate cu griseofulvină. Totuși conținutul total în hem al ficatului porfiric nu era semnificativ crescut, sugerînd că hemul hepatic e sintetizat într-o proporție crescută, dar nu se stochează la nivelul acestui organ, fiind probabil transportat sau metabolizat (454).

Se pare că și sulfamidele pot să producă porfirie. Experimentele lui Rimington (391), pe șobolani, au arătat că administrarea de sulfanilamidă, duce la o creștere a porfirinelor urinare și fecale. Se crede, că gruparea anilică din sulfamide este cea toxică.

Dintre substanțele anorganice care pot produce tulburarea porfogenezei, cea mai importantă este plumbul (142). Cercetările au arătat

paralelismul între gradul intoxicației cu plumb și cel al coproporfirinuriei atît la om cît și la animalele de experiență (Sano, 411). În cazul intoxicației experimentale porfirinogenetice cu plumb se constată modificarea medulogramei cu o proliferare a elementelor tinere imature, macroblaste și proeritroblaști, remarcîndu-se totodată o hiperplazie globală a sistemului eritrocitar. Se relevă de asemenea perturbarea funcțională gravă a sistemului reticulo-histiocitar în sensul unei marcate hiperplazii a elementelor histio-limfo-plasmocitare, asemănător reacției celulare din colagenoză. Se constată de asemenea extrem de frecvent apariția de tumori renale la animalele cărora li s-a indus porfiria experimentală cu plumb. Se pun probleme privind rolul plumbului asupra porfirinelor și a reactivității țesutului conjunctiv în aceste condiții fără însă a se putea elucida pînă la ora actuală aceste aspecte.

Un model experimental mai puțin bine studiat îl constituie intoxicația cu hexaclorbenzen. Atenția asupra proprietăților porfirogoge ale hexaclorbenzenului a fost atrasă de epidemia din Turcia din 1956. Această epidemie a fost provocată de consumarea de către un număr apreciabil din populație a grîului tratat cu hexaclorbenzen, pregătit pentru a fi însămînțat. Clinic, bolnavii prezentau manifestări cutanate, de fotosensibilitate și tulburări hepatice caracteristice porfirinopatiilor. Hexaclorbenzenul obținut prin sinteză pornită de la unii izomeri rezultați prin procesul de clorurare a benzenului a fost utilizat de către Ockner (324) și Gajdos (143), în experimente pe șobolani pentru a confirma că porfiria poate fi rezultanta tulburării metabolismului porfiric, prin interferarea unei substanțe exogene cu acest metabolit. Ulterior, alți autori au realizat modele experimentale de porfirie indusă prin hexaclorbenzen, urmărind să lămurească unele aspecte ale acestei probleme ce este încă departe de a fi elucidată.

Trebuie să remarcăm că odată cu observarea afectării globale a conjunctivului în porfiriile din clinica umană aceste afecțiuni au început să fie încadrate în grupul conjunctivozelor (77). În acest sens, modelele experimentale de porfirie, pot aduce date prețioase privind reactivitatea țesutului conjunctiv. Subliniem însă faptul, că din punct de vedere histopatologic o cercetare complexă vizînd toate sistemele și organele în cadrul modelului experimental porfiric nu s-a realizat. Dacă aspectele biochimice au fost în cea mai mare parte elucidate, elementele histopatologice au fost mai puțin cercetate iar în ce privește interesarea conjunctivului aceasta a fost evidențiată doar la nivelul tegumentului îndeosebi.

În ce privește cercetarea acțiunii unor factori biologici asupra evoluției unor conjunctivoze experimentale, s-au obținut următoarele rezultate pe modelele noastre experimentale.

### a) CONJUNCTIVOZA EXPERIMENTALĂ DE TIP SCLERODERMIC

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani, cărora li s-a administrat din 2 în 2 zile timp de 45 de zile, cîte 5 mg de beta-amino-proprionitril în injecții intraperitoneale. Beta-amino-proprionitrilul a fost realizat printr-un lanț de sinteze chimice, pornindu-se de la beta-elanină. Șobo-

lanii incluşi în lotul experimental, aveau greutate de 160—180 g avîndu-se în vedere disreactivitatea ce o pot prezenta la vîrstele tinere.

Animalele de experienţă au fost sacrificate la intervale de 2 luni, 3 luni, 6 luni, 8 luni, o parte dintre ele, murind în intervalele dintre sacrificări sau supravieţuind ultimei sacrificări. În toate cazurile s-au prelevat fragmente de la nivelul tegumentului, muşchilor striaţi, cord, ficat, plămîn, rinichi, intestin, splină, aortă şi uneori din stomac şi esofag. S-a avut în vedere, în toate cazurile, ca fragmentul tegumentar să fie recoltat din aceeaşi zonă (faţa dorsală a coapsei membrului posterior), şi odată cu prelevarea tegumentului să se preleveze şi un fragment din musculatura corespunzătoare subiacentă, aceasta pentru a se păstra musculatura hipodermică şi vasele aferente zonei tegumentare. S-a efectuat prelucrarea histologică a pieselor recoltate, utilizîndu-se metodele : Van Gieson, H.E., Gomory, Weiger-Orceină, PAS, Ritter-Olleson şi urmărindu-se corelaţiile elastico-colagene şi reactivitatea conjunctivă în ansamblu la zonele cercetate.

La animalele sacrificate la 2 luni interval nu apar modificări patologice.

La cele sacrificate la 3 luni, apar leziuni incipiente. În tegument, epidermul se evidenţiază uşor atrofic. Fanerele sînt încă bogat reprezentate, mai ales glandele sudoripare, în timp ce glandele sebacee sînt diminuate. Nu se remarcă nici un caracter inflamator în afară de minime infiltrate în jurul unor fanere. Se constată totuşi un proces incipient de condensare a structurilor colagene (fig. 3). Coloraţia pentru fibre elastice indică o diminuare globală a fibrelor elastice ce apar fragmentate, dispuse mai ales în jurul fanerelor (fig. 4). Remarcăm, de asemenea, fragmentarea reţelei subpapilare care cu toate acestea apare mult mai bine conservată decît structurile elastice situate în dermul profund (fig. 5).

La interval de 4 luni, coloraţia H.E. indică atrofia mai marcată a epidermului, cu o abundenţă sporită a structurilor colagene ce apar net îngroşate, diminuarea anexelor, iar în hipoderm se remarcă infiltrate celulare relativ abundente (fig. 6). Coloraţia Van Gieson, tot la interval de 4 luni arată excesul de fibre colagene, o abundentă populaţie celulară şi modificări distrofice semnificative, ale musculaturii hipodermice caracterizate prin omogenizarea structurilor musculare şi un început de degenerescenţă vacuolară (fig. 7).

Coloraţia Gomory la interval de 4 luni, indică în tegument scăderea argentofiliei fibrelor reticulare ce se prezintă ca avînd o dispoziţie inegală şi o variabilitate de grosime în sensul îngroşării structurilor fibrilare, întregul aspect evidenţiat de această coloraţie relevînd o abundenţă în neoformare de fibre colagene (fig. 8).

În ce priveşte dinamica dispoziţiei mucopolizaharidelor, remarcăm următoarele : la interval de 2 luni, nu apar modificări semnificative, pentru ca la 4 luni să constatăm diminuarea globală atît în dermul papilar cît şi în cel mijlociu şi profund a substanţelor PAS-pozitive, acestea

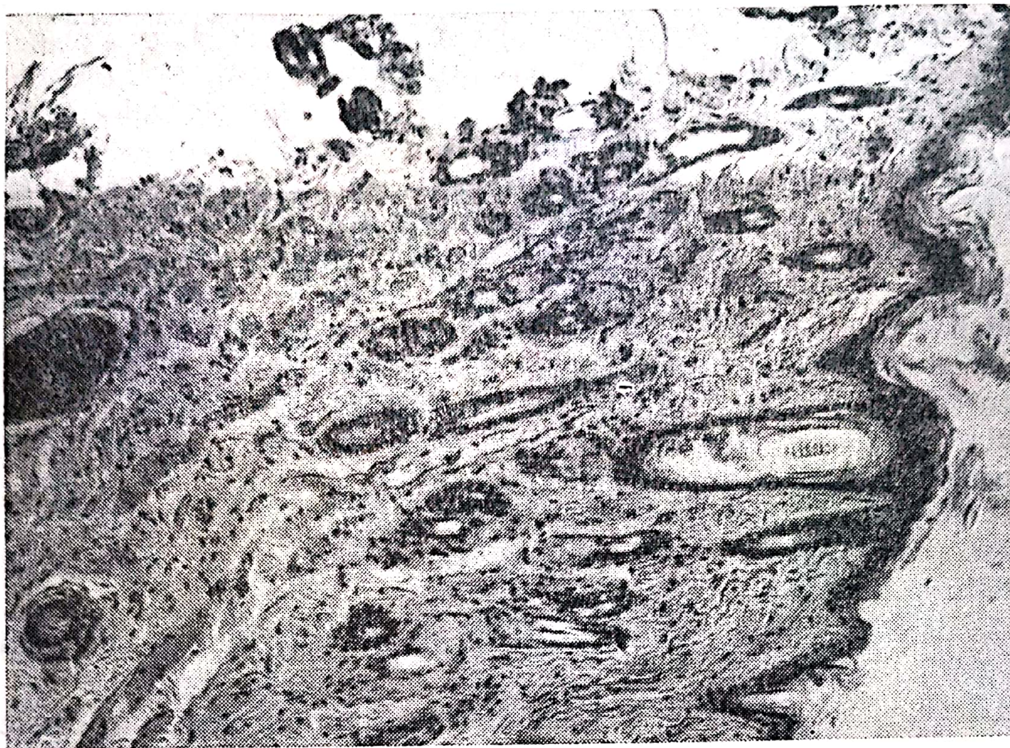


*Fig. 5.* — Lot a (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, H. E., secțiune 5 microni, 10x10. Explicația în text.

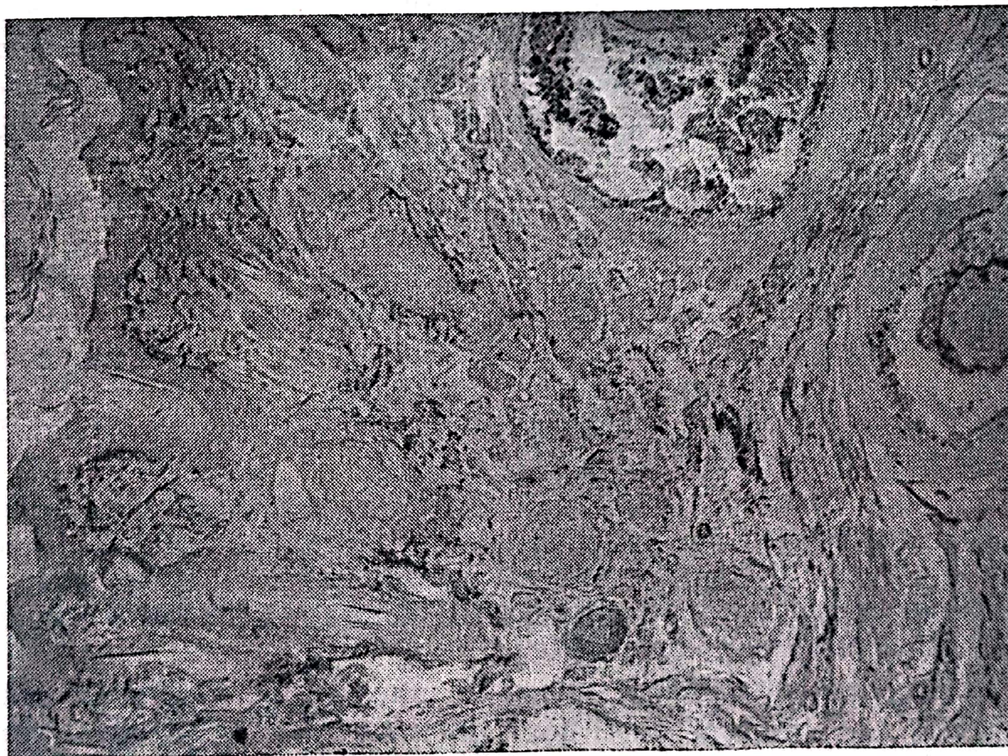


*Fig. 4.* — Lot a (3 luni). Tegument ; colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

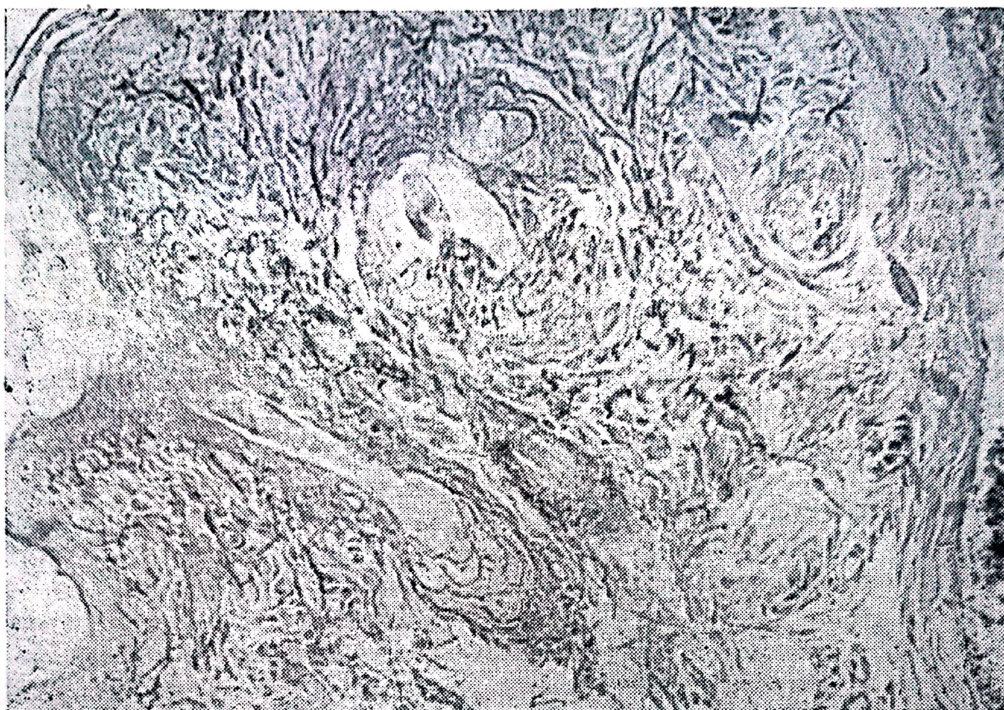


*Fig. 5.* — Lot a (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni. 10×20. Explicația în text.

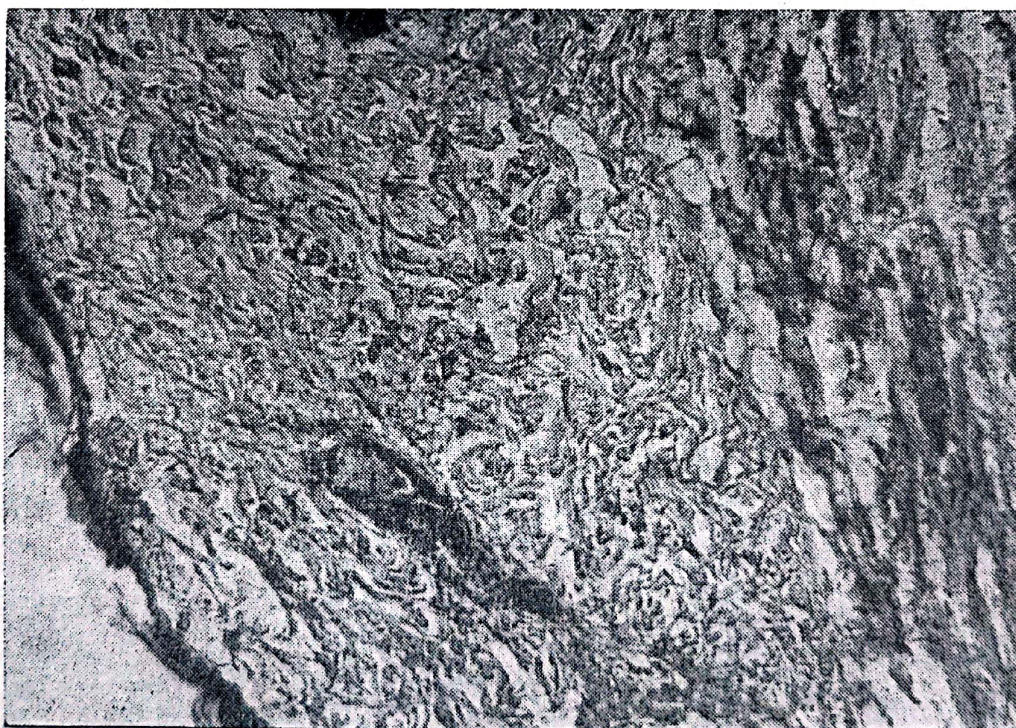


*Fig. 6.* — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație H. E. Secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

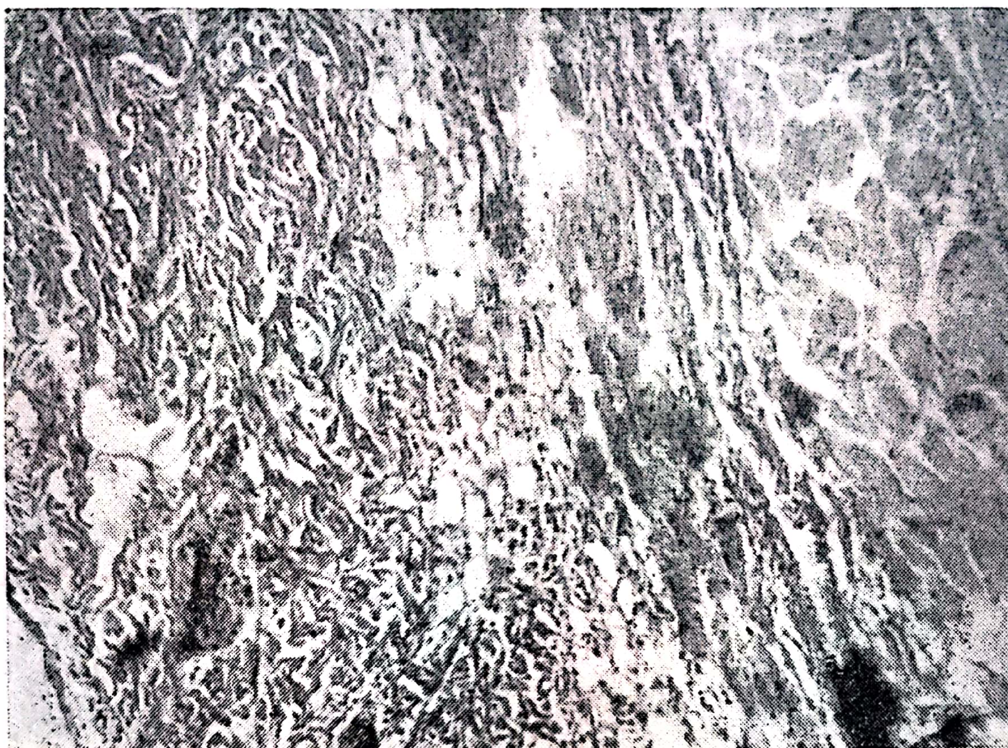


*Fig. 7.* — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație V. G. Secțiune 5 microni. 10×20. Explicația în text.



*Fig. 8.* — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație Gomori. Secțiunea 5 microni. 10×20. Explicația în text.

rămînînd în concentrații sporite în jurul elementelor vasculare și a anexelor ce se mai păstrează (fig. 9).

La interval de 6 luni, substanțele PAS pozitive diminuă global, păstrîndu-se încă PAS-pozitivitatea perivasculară, pentru ca la unele animale din acest lot, ce au supraviețuit pînă la interval de aproape 8 luni, substanțele PAS-pozitive să dispară și de la nivelul structurilor vasculare. Colorația pentru fibre elastice la interval de 4 luni, arată dispariția aproape totală a acestei rețele fibrilare atît la nivelul dermului superficial cît și a celui profund (fig. 10).

La animalele sacrificate la 6 luni, colorația H.E. arată maximum de gravitate lezională. Astfel se constată atrofia epidermului, fibrele colagene devin foarte groase, sărace în nuclei, ce apar inegal colorați în raport cu nivelul secțiunii, procesele de condensare conjunctivă fiind deosebit de evidente (fig. 11).

Țesutul muscular subiacent nu prezintă leziuni apreciabile, afară de intumescența fibrelor musculare, cu exces de nuclei marginali, iar în dermul profund se observă numeroase infiltrate limfoide (fig. 12).

În ce privește vasele din dermul profund, se constată prezența unor procese de endotelită cu descuamarea intimei, și păstrarea într-un grad superior a substanțelor PAS-pozitive (fig. 13). La animalele ce au supraviețuit perioadei de 6 luni, aceste leziuni tegumentare s-au accentuat, în sensul fibrozei dermice cu condensarea masivă a rețelei colagene și atrofia marcată a epidermului.

Referitor la *leziunile hepatice* și la interrelațiile dintre structurile colagenice și elastice, și elementele epiteliale, remarcăm următoarea dinamică lezională : animalele sacrificate la 2 luni, nu prezentau leziuni hepatice. Animalele sacrificate la 3 luni prezintă arhitectura trabeculară păstrată, însă hepatocitele au o apreciabilă anizocariocromie cu anizocarie. Se văd relativ numeroase elemente limfoide în lumenul capilarelor ale căror celule stelate sînt hipertrofiate. Nu se văd leziuni necrotice nici hemoragice (fig. 14). Colorația pentru fibre elastice, indică o ușoară fragmentare a acestora și în același timp păstrarea limitantei elasticei interne a unor vase colectoare suprahepatice, al căror conținut reprezintă efectele unei staze (fig. 15). La animalele sacrificate la 4 luni, ficatul relevă atît o stază capilară mult sporită, cît și accentuarea inegalităților de volum și colorabilitate a hepatocitelor. Intumescența tulbure este mai mică și pe alocuri apar și procese de necroză eozinofilă (fig. 16). Secțiunile microscopice hepatice provenite de la animalele sacrificate la 6 luni, indică leziuni de o mai mare gravitate. Se constată o intensă încărcare grasă, astfel încît majoritatea hepatocitelor prezintă un aspect spumos însoțit uneori de cariopicnoză. În plus, citopicnoza evoluează cu ratatinarea și a nucleului și a citoplasmei. Uneori apar grupe de epitelii hipercrome, indicînd multiplicitatea proceselor agresive (fig. 17).

Referitor la rețeaua colagenică și reticulinică, menționăm că se constată un paralelism între gravitatea lezării hepatocitului și destrucția acestor structuri fibrilare, aceasta indicînd existența unei corelații la nivelul ficatului între parenchim și elementele stromale. La nivelul plămînului, colorația pentru fibre elastice indică începutul de apariție a destrucției acestor structuri fibrilare abia la animalele sacrificate la

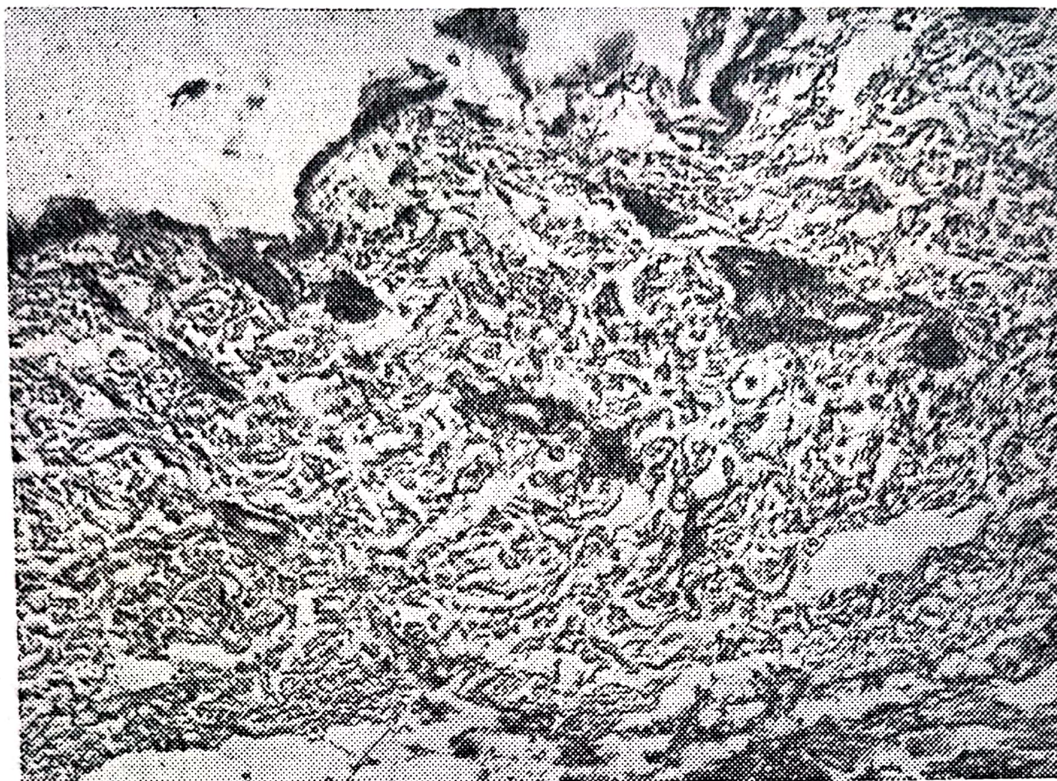


*Fig. 9.* — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

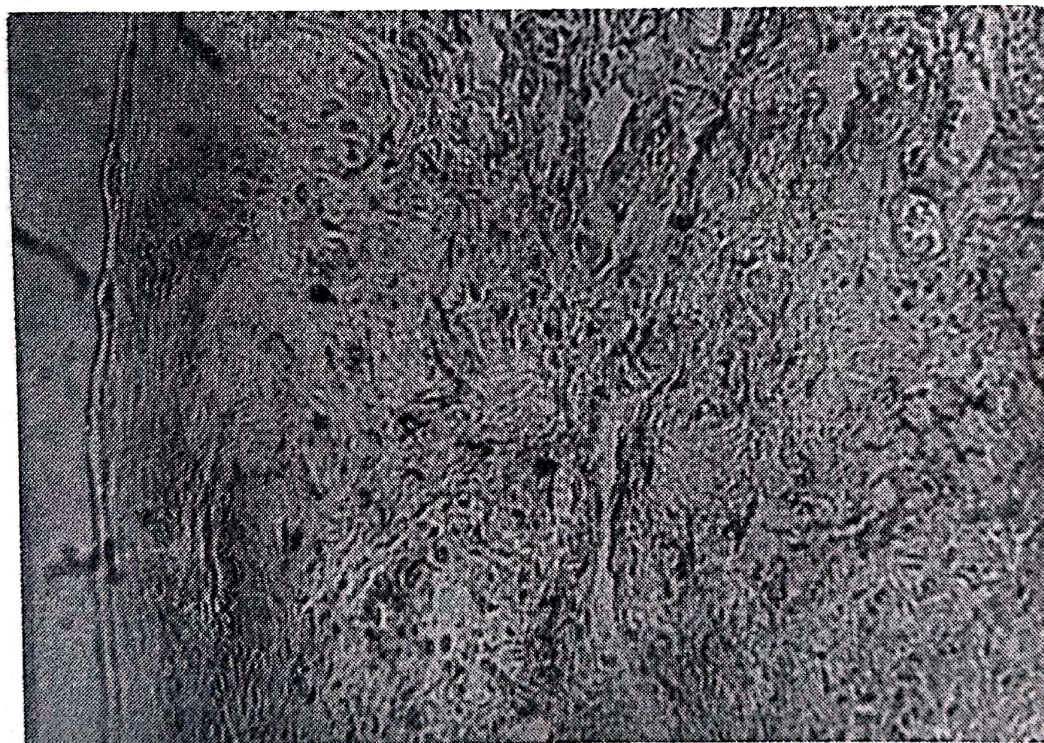


*Fig. 10.* — Lot a (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

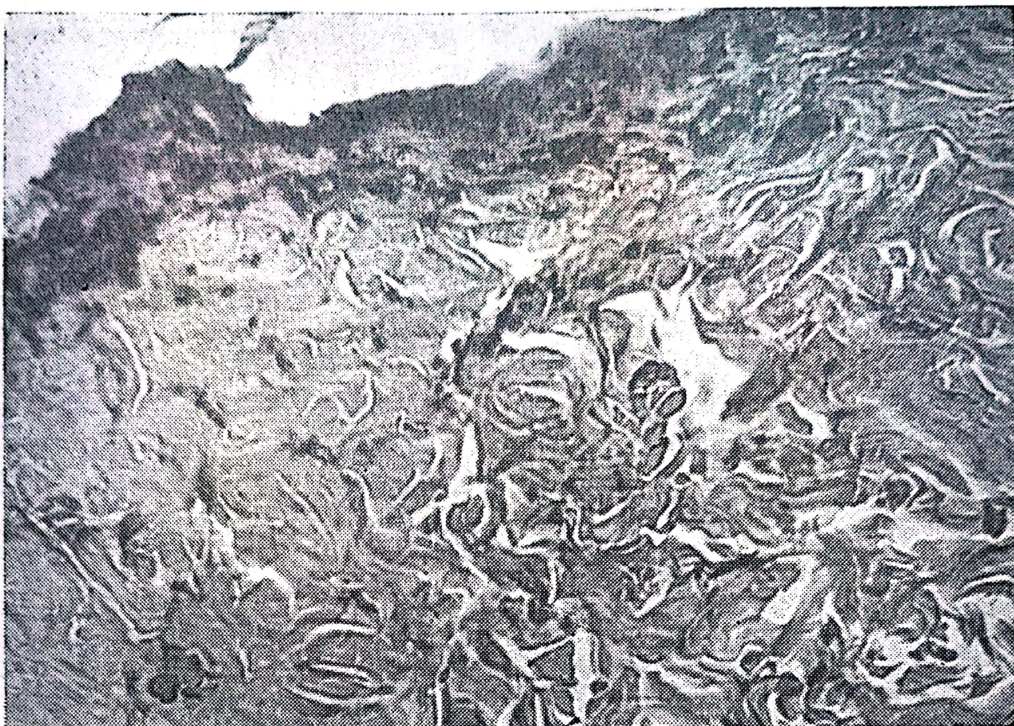


*Fig. 11.* — Lot a (6 luni). Tegument. Coloraţie V. G., secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

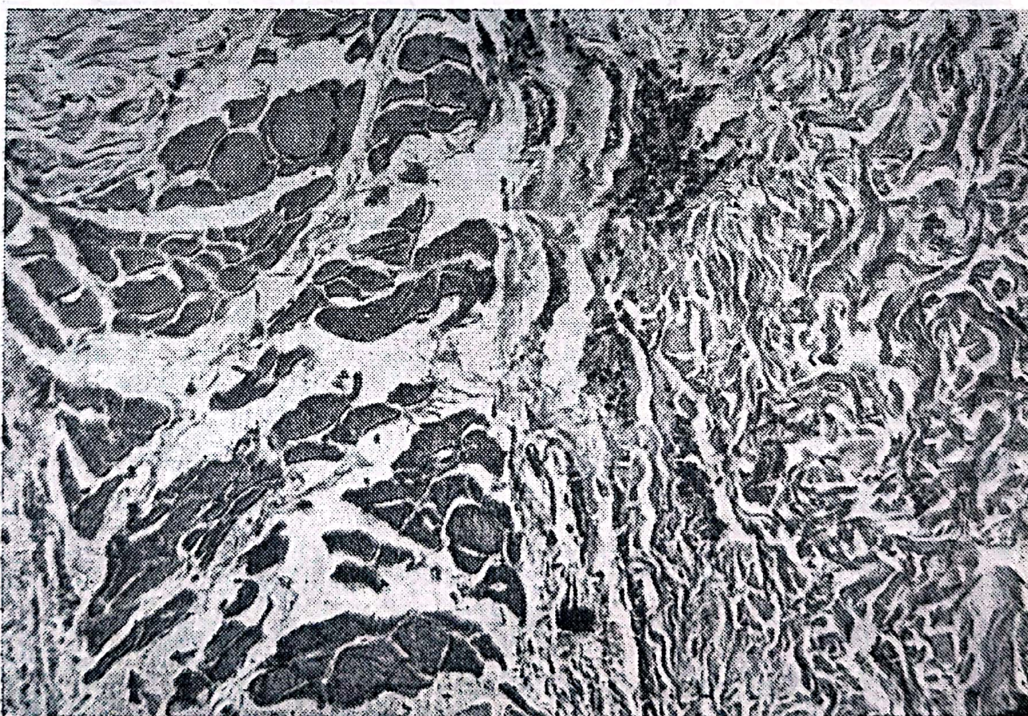


*Fig. 12.* — Lot a (6 luni). Tegument. Coloraţie H. E. secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

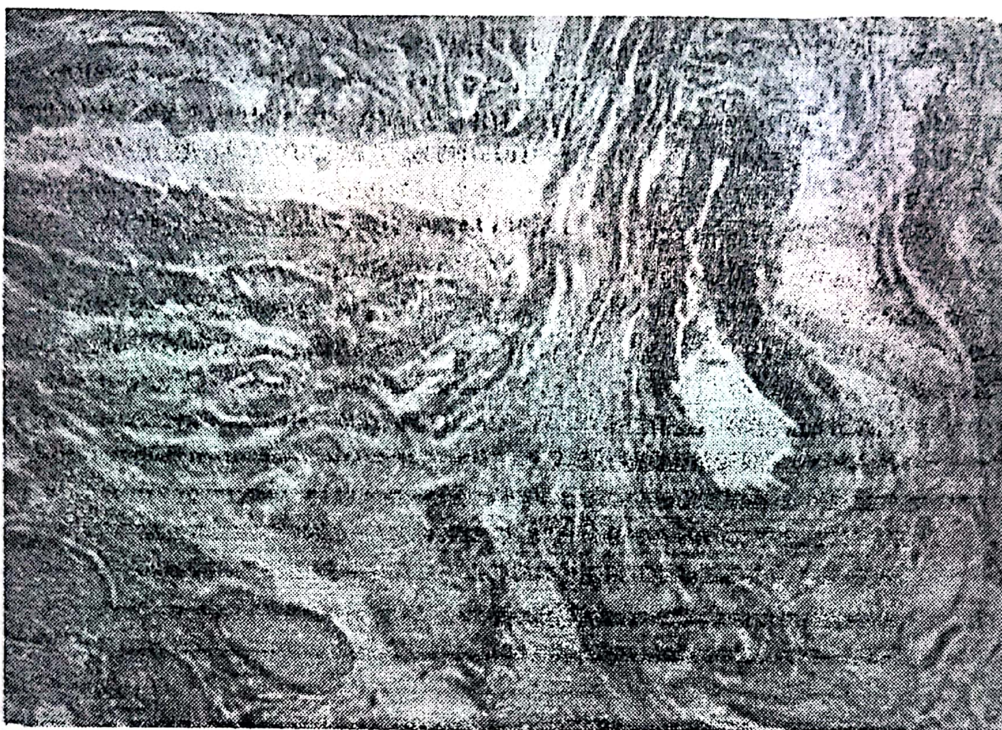


*Fig. 13.* — Lot a (6 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.

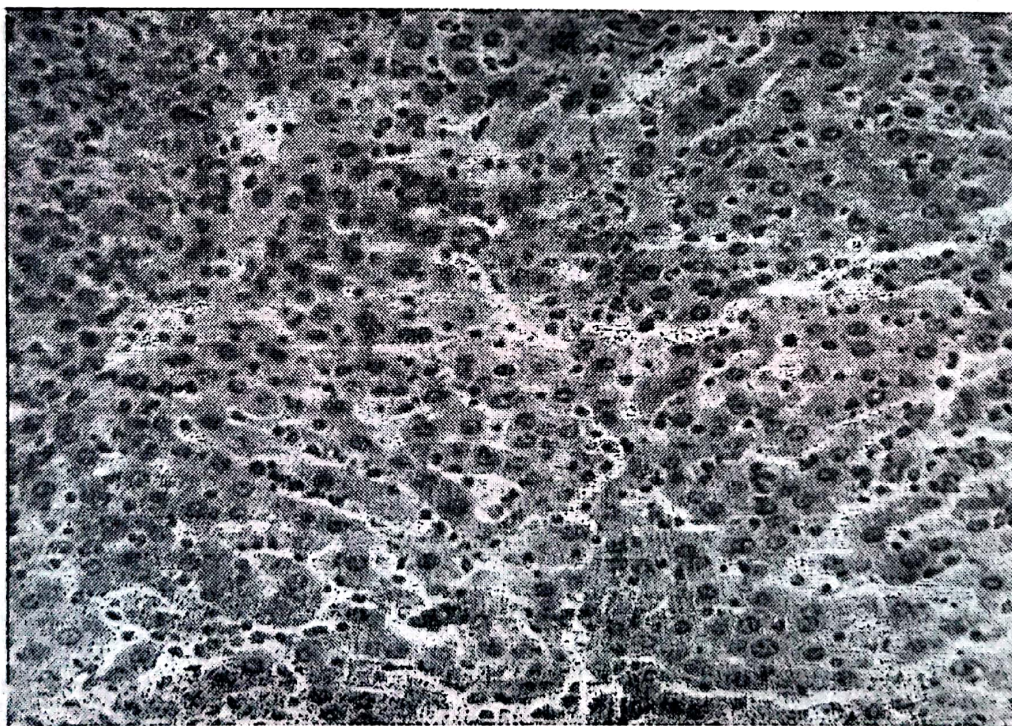


*Fig. 14.* — Lot a (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explcația în text.

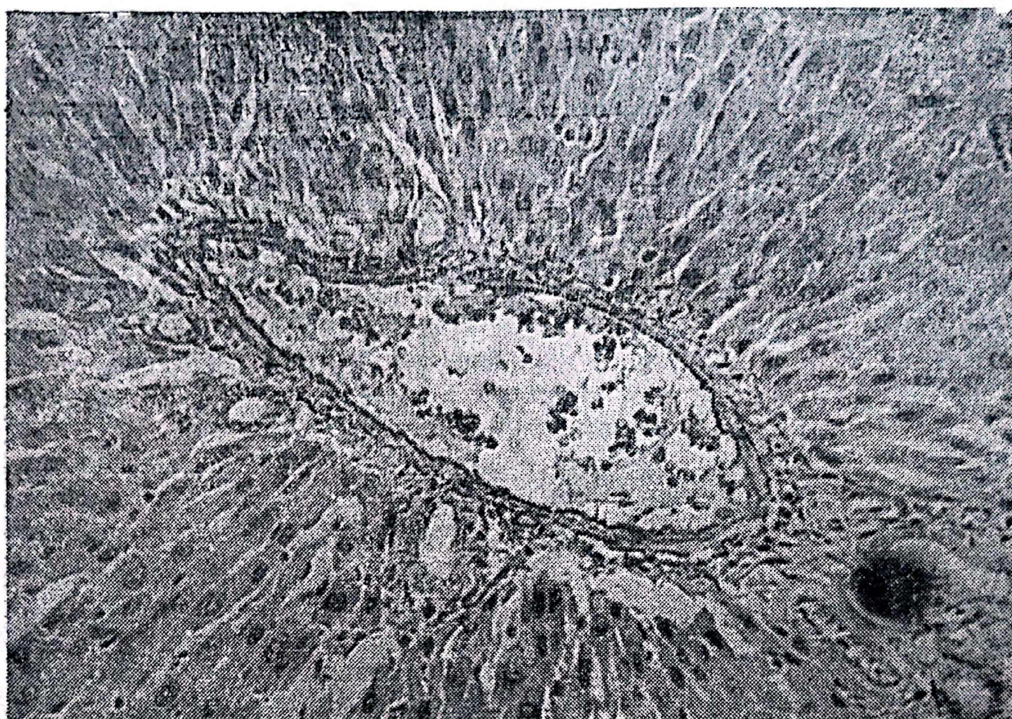


*Fig. 15.* — Lot a (3 luni). Ficat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

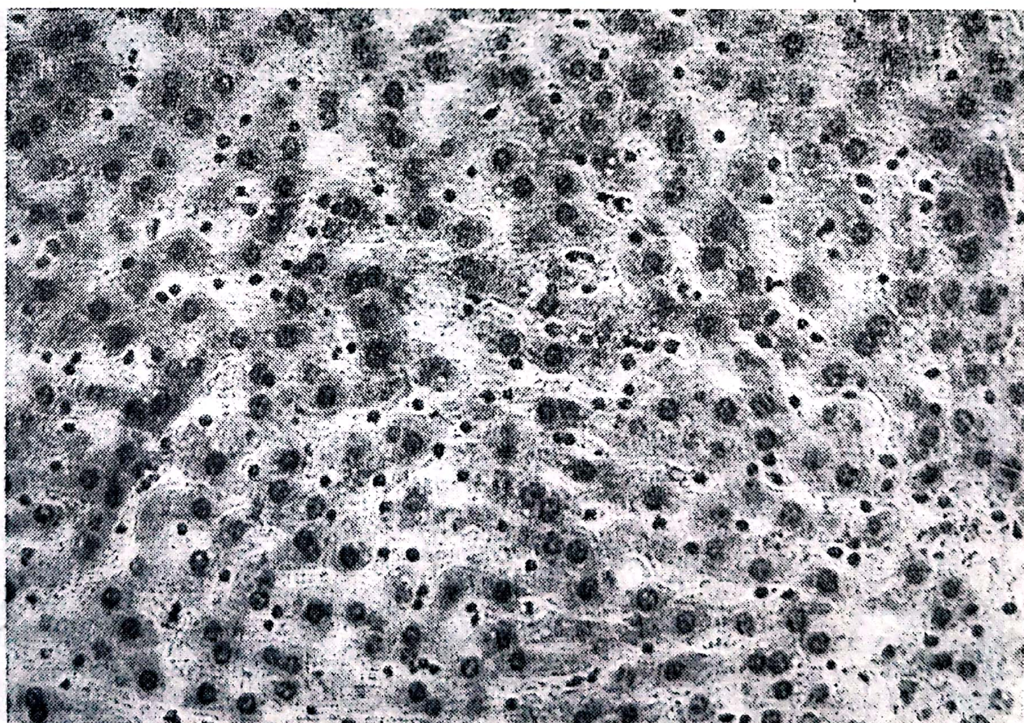


*Fig. 16.* — Lot a (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

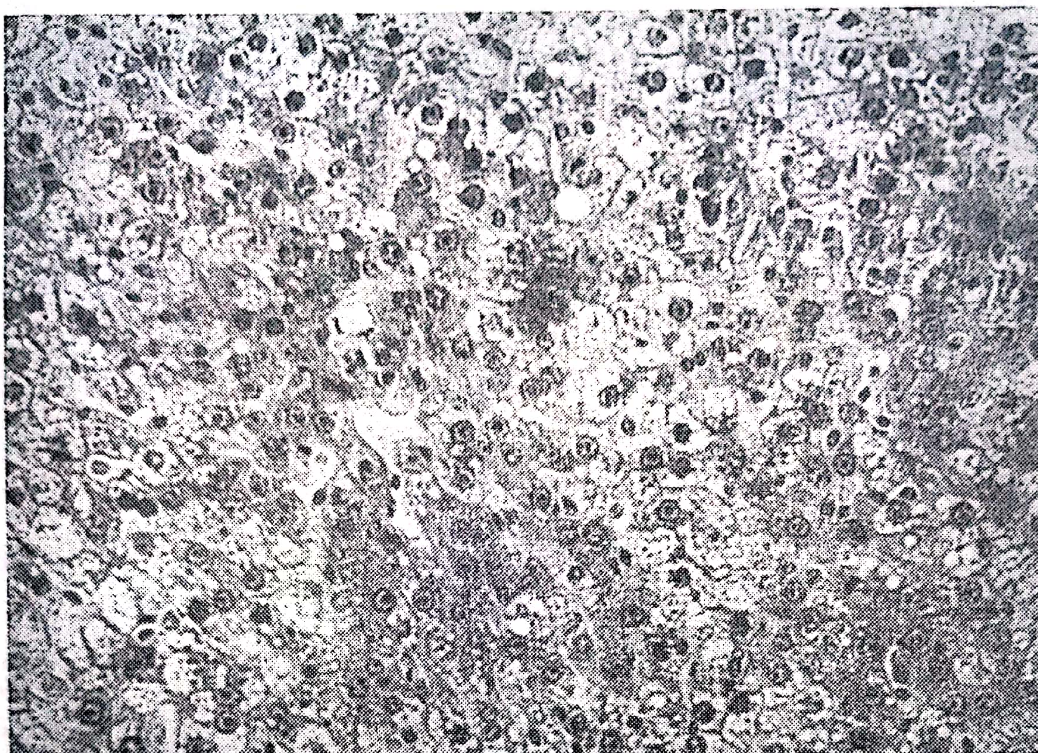


*Fig. 17.* — Lot a (6 luni). Ficat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.



*Fig. 18.* — Lot a (4 luni). Plămîn. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

4 luni. În aceste cazuri, elasticul alveolar apare distrus, în timp ce elasticul vascular se prezintă cvasi-normal conformat (fig. 18). L

La animalele sacrificate la 6 luni se constată dispariția elasticului alveolar și liza marcată a elasticului vascular. Populația celulară din septuri și din jurul arteriolelor este constituită din elemente bazale cu nucleul puțin colorat, deci corespunzînd tipului histiocitar. În bronhiole, epiteliul tinde la descuamare. Unele alveole sînt foarte mult dilatate, corespunzînd unui emfizem marcat (fig. 19). În ce privește fibra musculară striată, la animalele sacrificate la 3 luni, apar leziuni caracterizate prin omogenizarea structurilor și degenerescență granulară (fig. 20). La animalele sacrificate la 4 luni se observă o proliferare fibroasă intensă printre fasciculele musculare degenerate, și existența unor procese de descuamare ale intimei arteriolare însoțite de infiltrate de tip histiocitar situate îndeosebi în zona periadventicială (fig. 21). La animalele sacrificate la 6 luni modificările degenerative și îndeosebi cele arteriolare prezintă un aspect de gravitate sporită (fig. 22).

Colorațiile pentru elastic arată o diminuare și fragmentare marcată a acestuia încă de la patru luni (fig. 23) pentru ca la 6 luni să dispară total.

Leziunile intestinale sînt minime și apar într-un stadiu tardiv, doar la lotul sacrificat la 6 luni. Ele se caracterizează prin fibroza submucoasei însoțită de o abundență marcată de elemente fibroblastice. Lumenul glandular conține detritus descuamativ, în același timp lipsind infiltratele inflamatorii (fig. 24). Leziunile renale apar de asemenea numai la lotul sacrificat la 6 luni și se caracterizează prin ușoară descuamare accentuată prin dilatarea tubilor. Nu se văd infiltrate histiocitare și nici procese hiperemice (fig. 25). Colorația Van Gieson indică pe alocuri sporirea cantitativă a substanței colagene.

La nivelul aortei, tot în stadiile tardive, se constată o ușoară fragmentare și lipsa de paralelism a lamelelor elastice.

### b) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP PORFIRIC

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani, cărora li s-a administrat zilnic în alimentație hexaclorbenzen în doză de 0,2 g/kilocorp, timp de 30 de zile. Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp, folosindu-se aceeași metodologie de cercetare ca și în cazul realizării conjunctivozei de tip sclerodermic.

În plus, evoluția stării morbide a fost urmărită și prin expunerea animalelor din 7 în 7 zile, la razele ultraviolete emise de lampa Wood, urmărindu-se apariția fluorescenței la nivelul dinților.

În acest caz, leziunile devin evidente la nivelul tegumentului abia la 4 luni. Colorația H.E. în acest stadiu indică ușoară atrofie a epidermului, fără modificări ale dermului papilar, iar fanerele prezintă o dezvoltare în limite normale. Pe alocuri, se constată condensări ale fibrelor conjunctive (fig. 26). Colorația pentru elastic indică o afectare marcată, relevîndu-se destrucția destul de evidentă a rețelei subpapilare însoțită și de o diminuare cantitativă a fibrelor elastice (fig. 27). De asemenea și în dermul profund, se constată fragmentarea fibrelor elastice din jurul bulbilor piloși și din vecinătatea glandelor sudoripare (fig. 28). La animalele decedate la interval de 5 luni, apar densificări ale structurii cola-



*Fig. 19.* — Lot a (6 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 20.* — Lot a (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

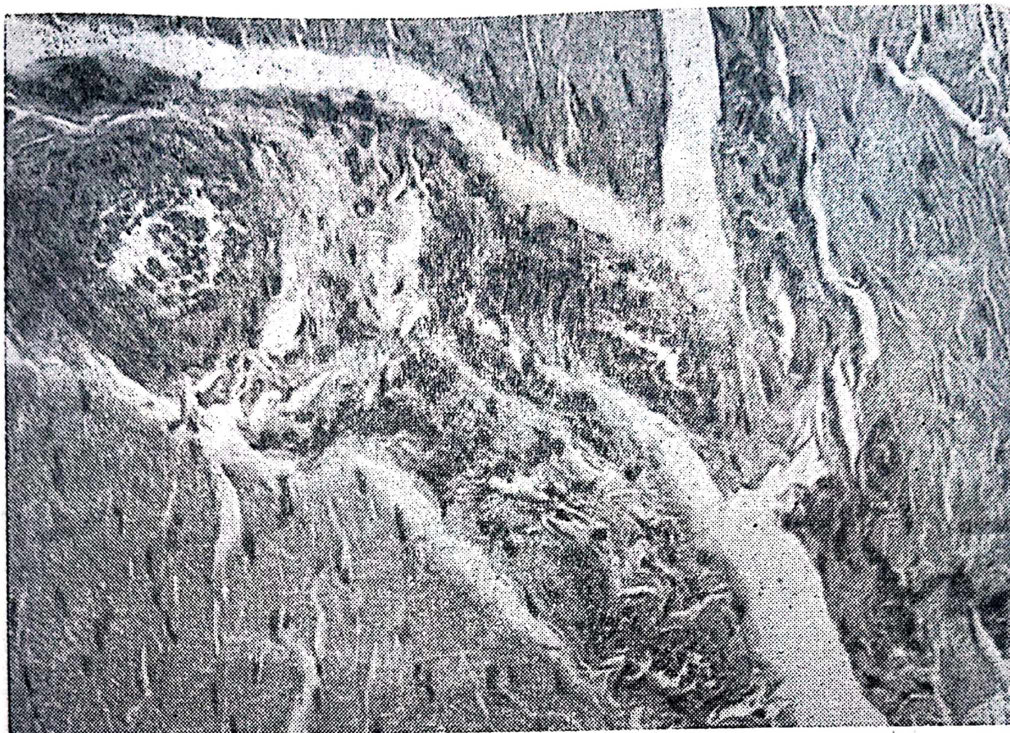


*Fig. 21.* — Lot a (4 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni. Explicaţia în text. 10×20.

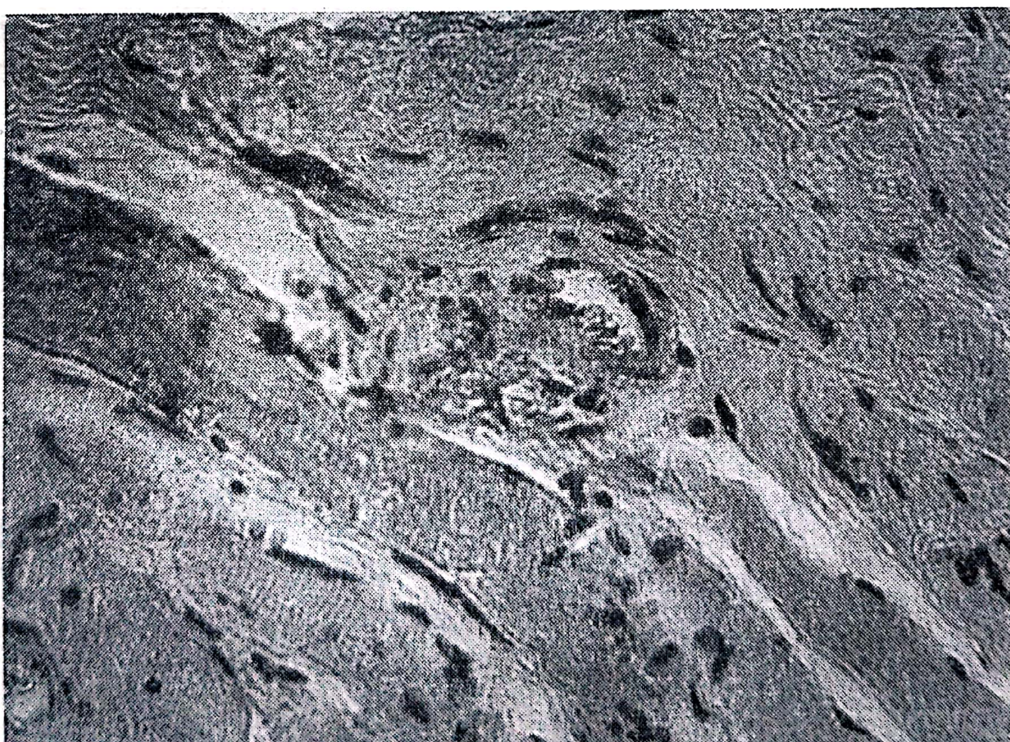


*Fig. 22.* — Lot a (6 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×40. Explicaţia în text.



*Fig. 23.* — Lot a (4 luni). Muşchi striat. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

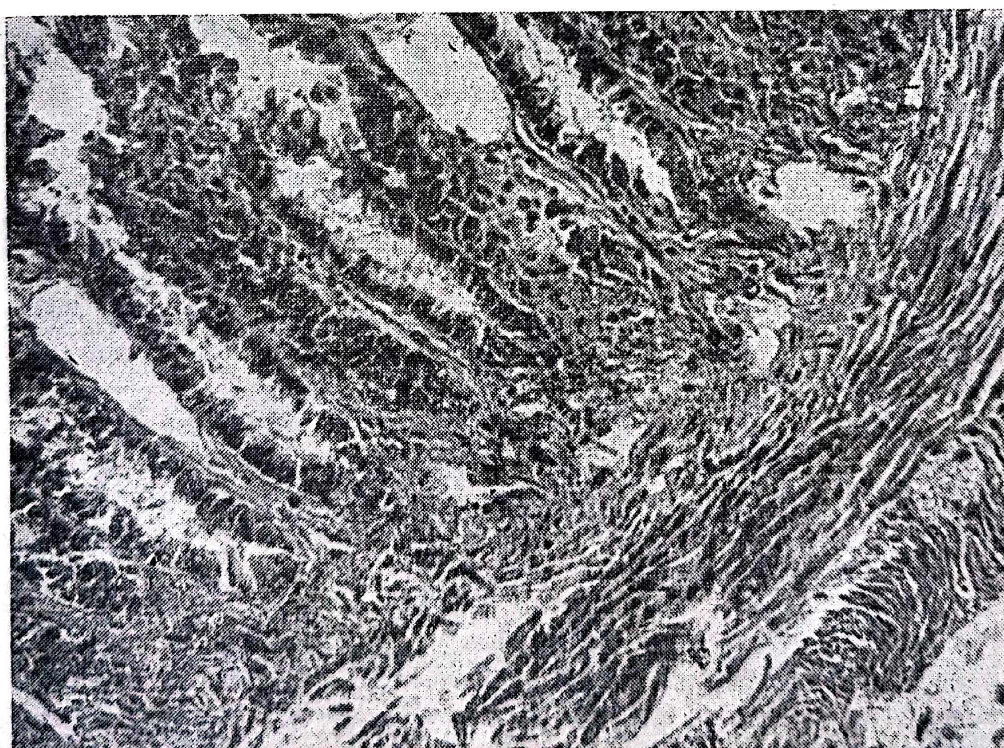


*Fig. 24.* — Lot a (6 luni). Intestin. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

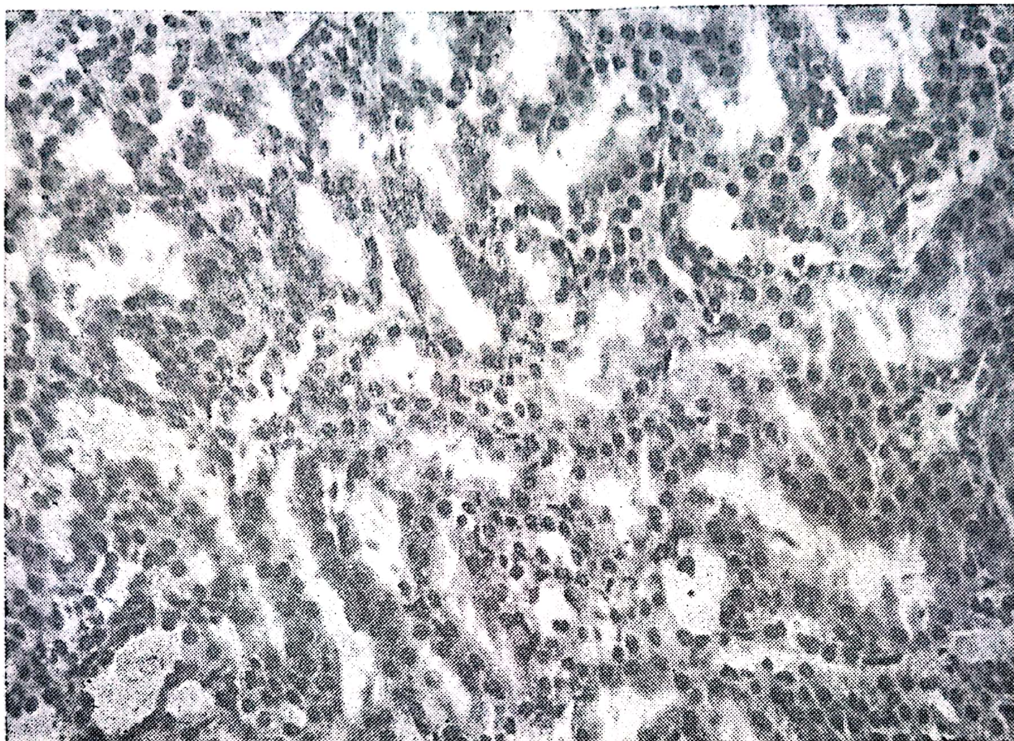


*Fig. 25.* — Lot a (6 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, Explicația în text.

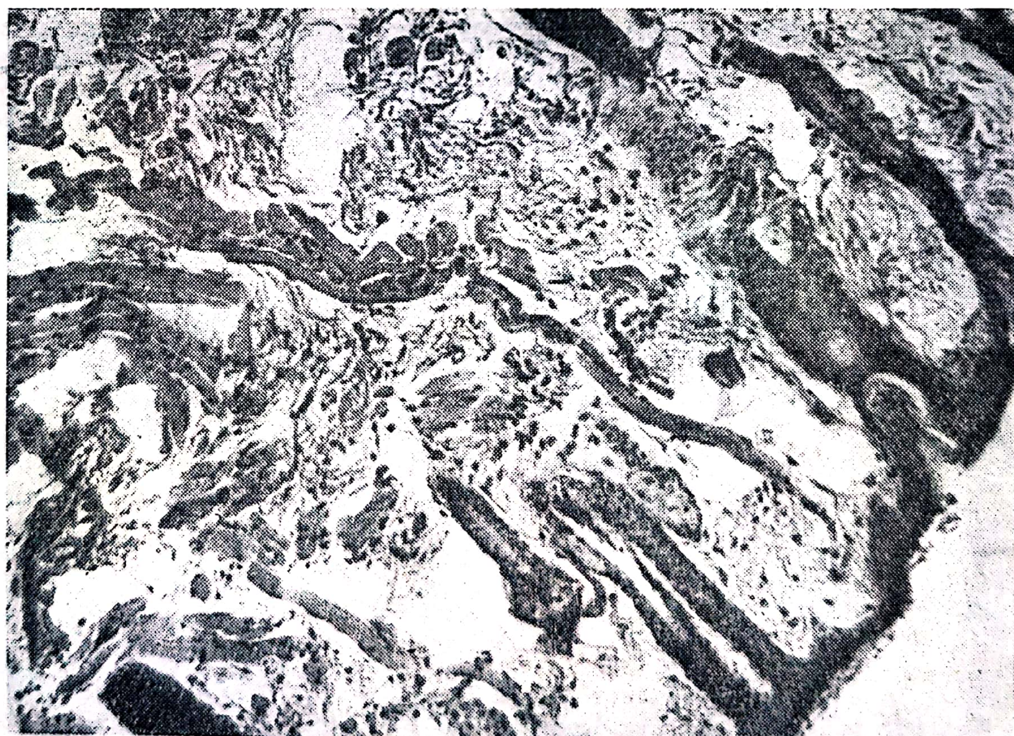


*Fig. 26. — Lot* b (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

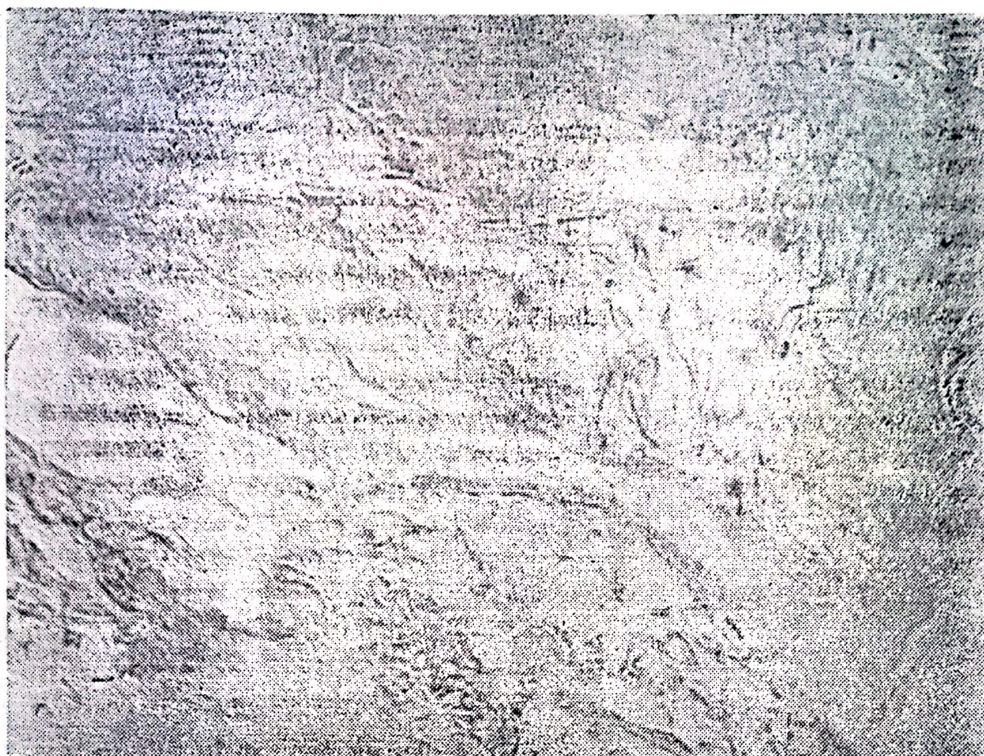


*Fig. 27.* — Lot b (4 luni). Colorație orceină, secțiune 5 microni. 10×10. Explicația în text.



*Fig. 28.* — Lot b (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

gene în dermul superficial și profund. Se constată de asemenea diminuarea anexelor și leziuni degenerative ale fibrelor musculare din dermul profund și hipoderm (fig. 29). În dermul profund și hipoderm se constată procese de endotelită arteriolară cu păstrarea PAS-pozitivității la acest nivel și existența unui număr crescut de polibiaste în interstițiu (fig. 30). Colorația pentru elastic, în dermul profund, arată dispariția aproape totală a acestor structuri fibrilare, pe alocuri rămînînd doar unele structuri elastice mult îngroșate și disociate se pare de edemul existent (fig. 31).

Colorația V. G. arată diminuarea fuxinofiliei fibrelor colagene însoțită de procese de condensare și existența de infiltrate limfoplasmocitare în dermul mijlociu, odată cu dispariția totală a anexelor (fig. 32). Colorația Gomory arată la același interval de timp diminuarea marcată a argentofiliei fibrilare însoțită de destrucția masivă a rețelei subpapilare disociată de edem. În ce privește dinamica mucopolizaharidelor remarcăm următoarele : la animalele sacrificate la 4 luni, se observă o diminuare globală a materialului PAS-pozitiv, atît în dermul superficial cît și în dermul profund, însoțită de un exces de material fibrocolagen de aspect fin granular (fig. 33).

Elementele vasculare, prezintă procese incipiente de omogenizare a tunicilor cu păstrarea PAS-pozitivității. La animalele care au decedat la 5 luni, se constată accentuarea fenomenelor mai sus descrise și de diminuarea marcată a PAS-pozitivității din pereții arteriolari.

În ce privește leziunile hepatice și corelațiile dintre elementele fibrilare elastico-colagene și celulele epiteliale, remarcăm următoarele : în cazul sclerodermiei de tip porfiric, afectarea hepatică apare extrem de precoce. La animalele sacrificate la 2 luni se constată că arhitectura trabeculară este accentuată din cauza unor acumulări intracapilare de elemente limfoide și de celule stelate hipertrofiate. Se constată elemente inflamatorii în jurul venei centrolobulare. Epiteliile sînt deseori vacuolizate pînă la aspectul spumos. Apar nucleii bigeminați (fig. 34). Elastica venei centrolobulare apare fragmentată. Ectazia venei centrolobulare și a capilarelor pericentrolobulare, este relativ intensă iar celulele stelate par să acumuleze uneori material fin granular precum și macrofage, produse de descuamare sau polibiaste. Nucleii hepatocitari uneori sînt veziculoși și apar vacuolizați, iar cantitatea lor de cromatină este inegală (fig. 35). La animalele sacrificate la 3 luni, se constată că aspectul vezicular, vacuolizat, al hepatocitelor apare deosebit de intens în partea mijlocie și centrală a lobulilor. Cariopicnoza și uneori citopicnoza hepatocitară apar sporite ca și nucleii bigeminați. Se constată prezența unui infiltrat limfopolibiastic în spațiile portale cît și prezența de focare necrotice și noduli intrasinusali (fig. 36). Impregnarea argentică relevă fragmentarea rețelei reticulinice care pe alocuri apare îngroșată îndeosebi în jurul hepatocitelor tumefiate (fig. 37).

Remarcăm existența unui paralelism între gravitatea lezării hepatice celulare și afectarea rețelei reticulinice care, după părerea noastră bazată pe aspectele microscopice decelate, ar părea să aibă un rol de protecție față de traveele hepatocitare pe care le limitează. La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile hepatice sînt și mai grave, caracterizate prin numeroase celule spumoase încărcate cu grăsimi, acest aspect fiind asociat cu numeroase cariopicnoze și chiar necroze eozinofile (fig. 38).



*Fig. 29.* — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

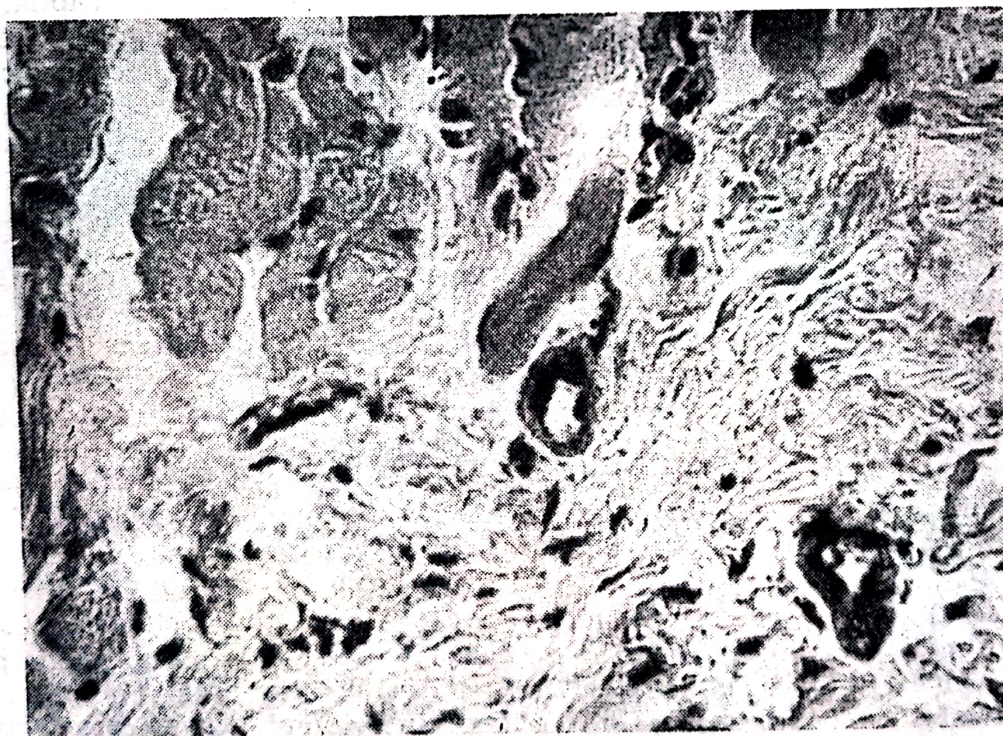


*Fig. 30.* — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

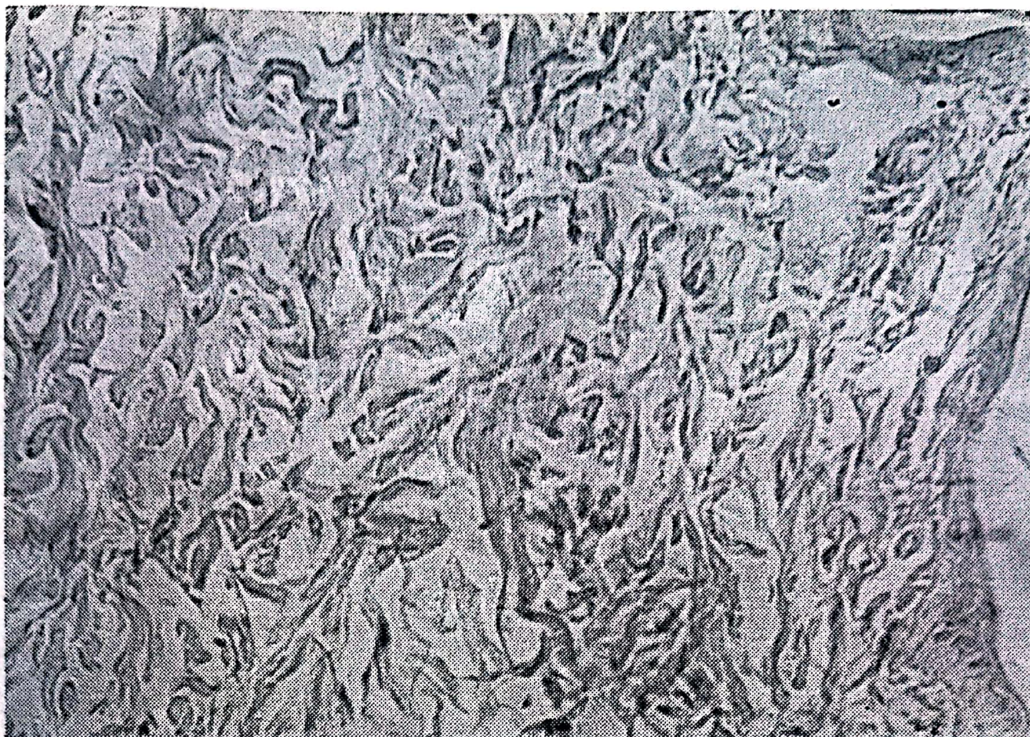


*Fig. 31.* — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

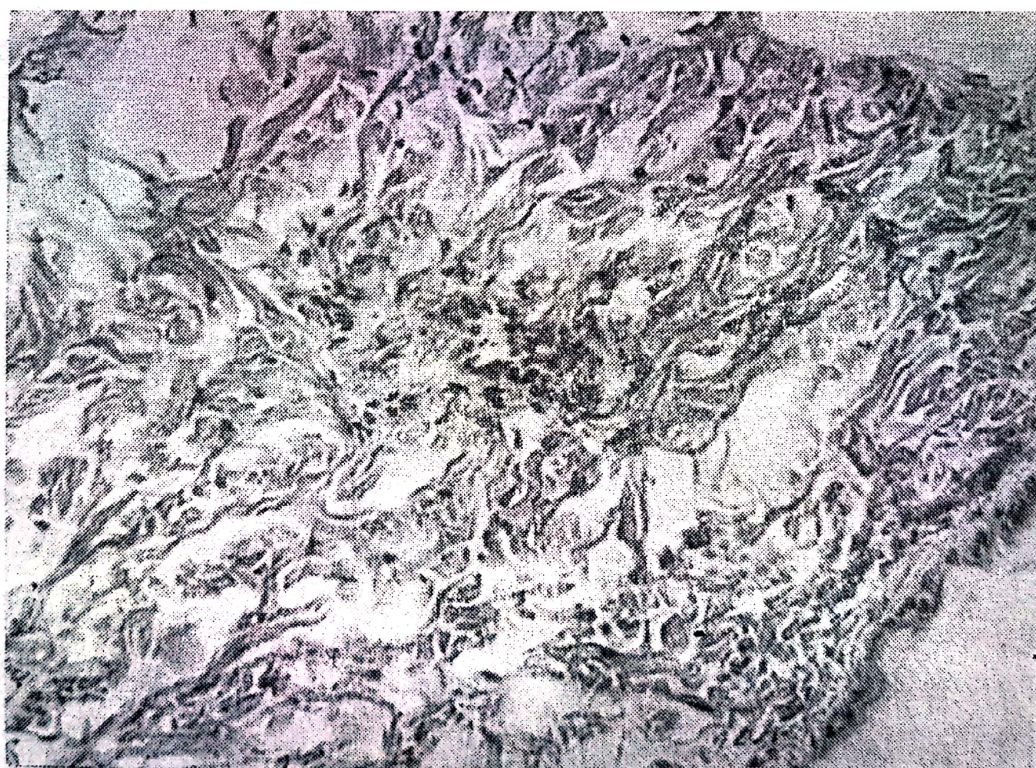


*Fig. 32.* — Lot b (5 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

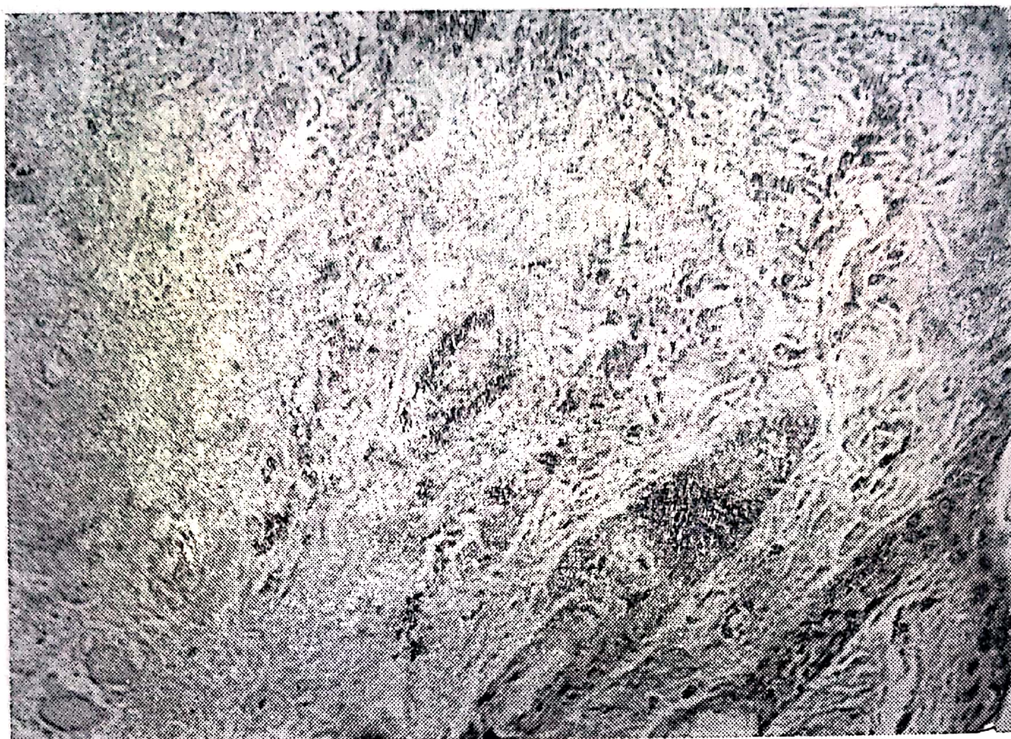


*Fig. 33.* — Lot (4 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

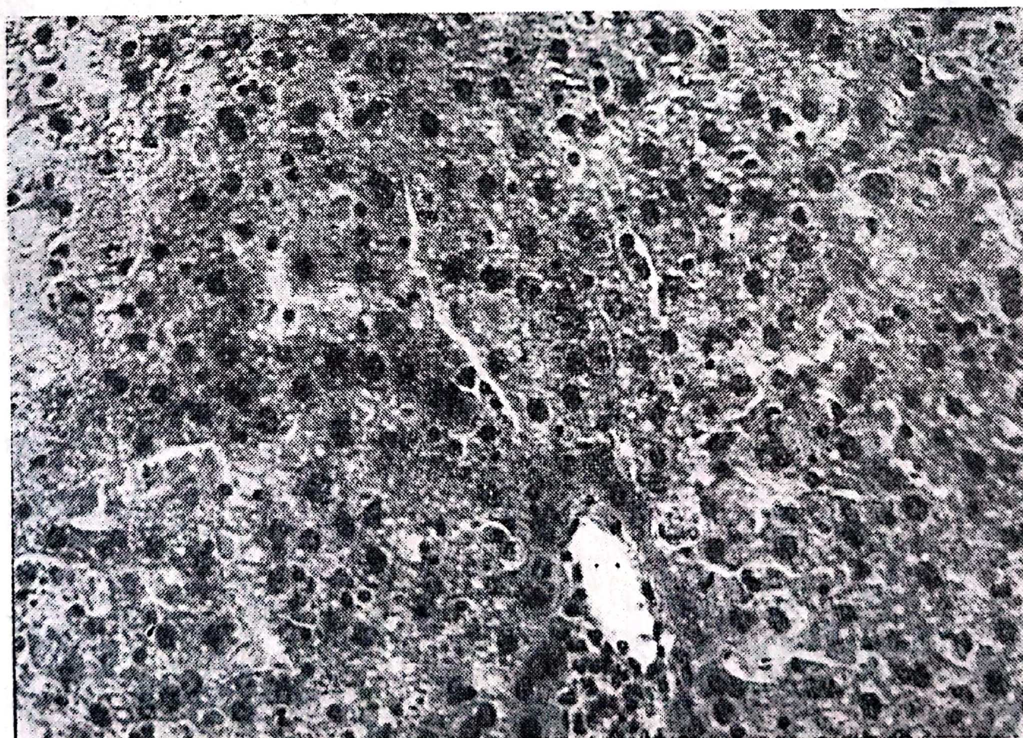


*Fig. 34.* — Lot b (2 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

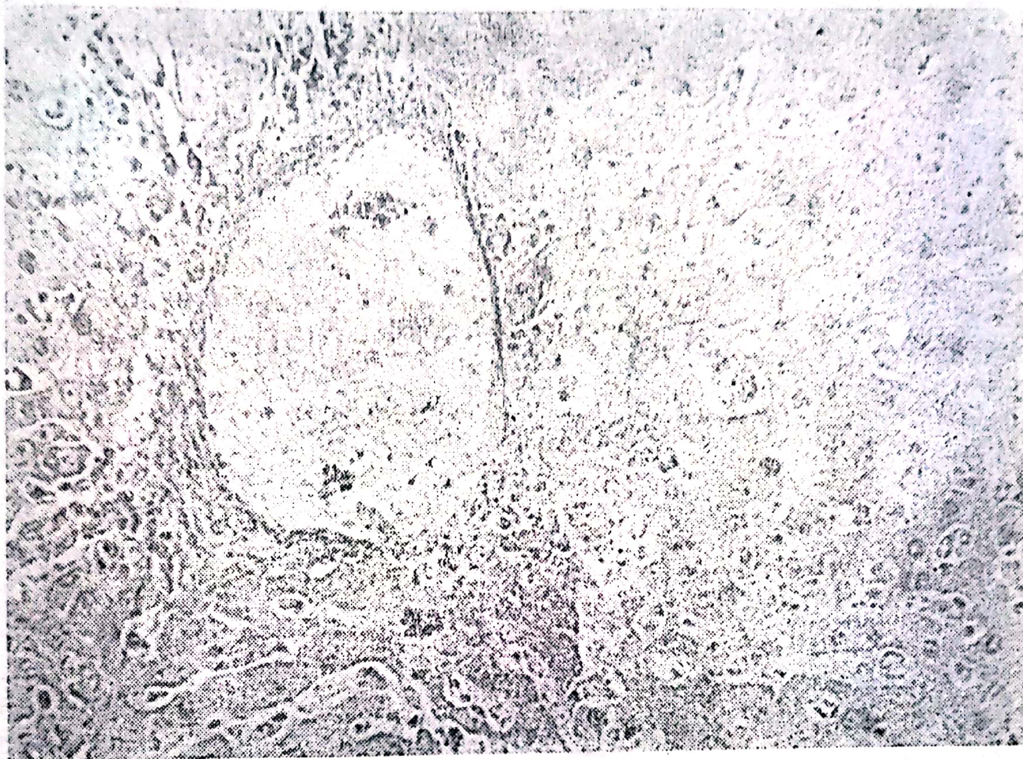


*Fig. 35.* — Lot b (2 luni). Ficat. Colorație orceină, 10×10, secțiune 5 microni. Explicația în text.



*Fig. 36.* — Lot b (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

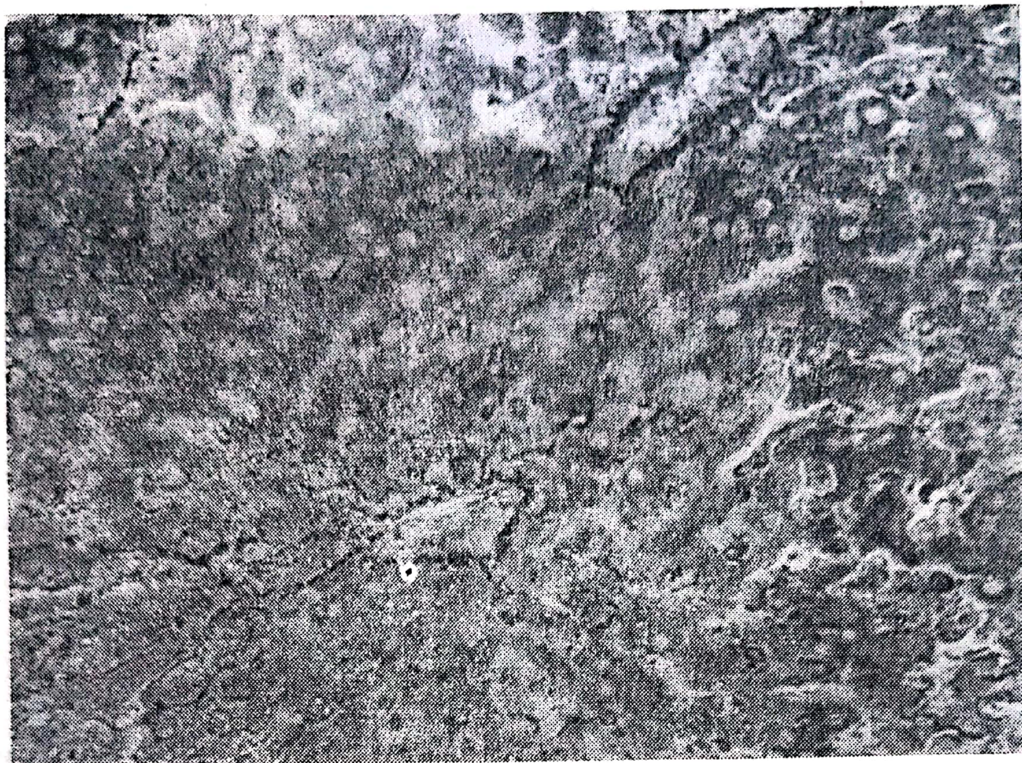


*Fig. 37.* — Lot b (3 luni). Ficat. Coloraţie Gomori, 10×10, secţiune 5 microni. Explicaţia în text.



*Fig. 38.* — Lot b (4 luni). Ficat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

Colorațiile pentru mucopolizaharide relevă faptul că la nivelul ficatului aceste componente își păstrează atît dispoziția spațial topografică cît și proporția cantitativă pînă în stadiile tardive lezionale, fapt ce indică o rezistență sporită a acestor compuși comparativ cu cei similari de la nivelul tegumentelor.

În plămînt, structurile elastice apar interesate lezional începînd de la 3 luni, fiind îndeosebi afectat elasticul alveolar, deși într-o proporție mai scăzută decît în cazul lotului precedent (fig. 39), pentru ca la animalele sacrificate la 4 luni, structurile elastice pulmonare alveolare și vasculare să apară complet distruse (fig. 40), iar la animalele decedate după 5 luni, elasticul să fie total compromis la nivelul plămîntului. Leziunile musculare apar la animalele sacrificate la 3 luni, și se caracterizează printr-un început de omogenizare a striațiilor, diminuarea nucleilor și edem interstițial (fig. 41). La animalele sacrificate la 4 luni, se constată procese de endotelită a arteriolelor intramusculare însoțite de omogenizarea fibrelor și degenerescență granulară (fig. 42) și disocierea fascicolelor fibrilare musculare de către proliferări conjunctive (fig. 43). Elasticul la nivelul musculaturii striate, apare distrus aproape total, chiar la loturile sacrificate la interval de 3 luni.

La aceste loturi, apar evidente încă de la 3 luni și leziunile miocardice. Ele se caracterizează prin hiperplazia epicardului, cu existența de infiltrate plasmocitare, și modificări distrofice simple (fig. 44). De asemenea, se constată procese marcate de endotelită arteriolară (fig. 45). Elasticul, la nivelul miocardului începe să prezinte fragmentări și diminuări globale la loturile de animale sacrificate la 4 luni, gravitatea lezării elasticului fiind comparabil mai mică, comparativ cu cea a structurilor musculare propriu-zise. Mucopolizaharidele își păstrează atît proporția cantitativă cît și dispoziția spațial topografică la nivelul miocardului. La nivelul intestinului, se constată în submucoasă existența unui proces de fibroză incipientă și a unor infiltrate limfoplasmocitare (fig. 46). La nivelul rinichiului nu se constată leziuni semnificative, evidențiindu-se doar la animalele care au decedat la 5 luni, leziuni de nefroză, de ordinul I. Aorta de asemenea nu prezintă decît disocieri ale lamelelor elastice la animalele care au decedat după perioada de 4 luni.

Menționăm de asemenea, că s-a constatat fluorescență la nivelul fanerelor și a dinților prin examinare cu lampa Wood, începînd cam din a 40-a zi de la administrarea substanței toxice.

### c) ASOCIEREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC CU CEA DE TIP PORFIRIC

S-a lucrat pe un lot de 35 de șobolani cărora li s-a administrat concomitent după schemele mai sus menționate atît beta-amino-propio-nitril cît și hexaclorbenzenul, avîndu-se în vedere că în clinică se întîlnesc asociații morbide de tipul porfiric-sclerodermic (77). Sacrificarea și prelucrarea histologică s-au efectuat la fel ca și în cazul loturilor precedente. Menționăm faptul că maximum de supraviețuire a animalelor a fost de 4—5 luni.

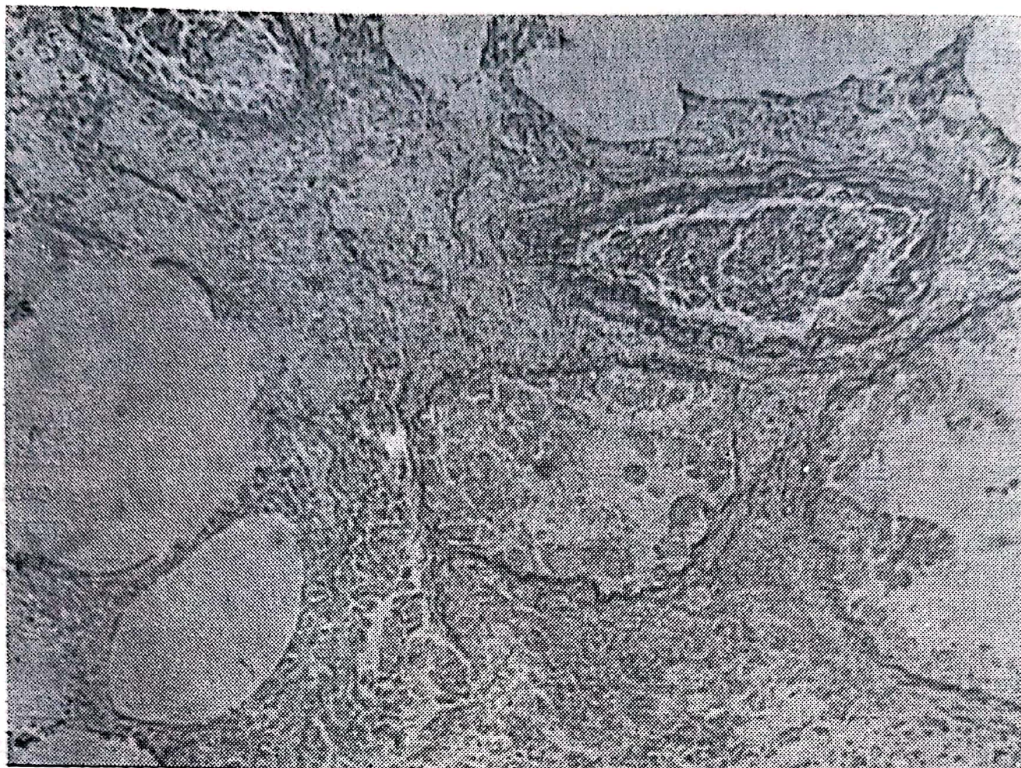


*Fig. 39.* — Lot b (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. **Explicația în text.**

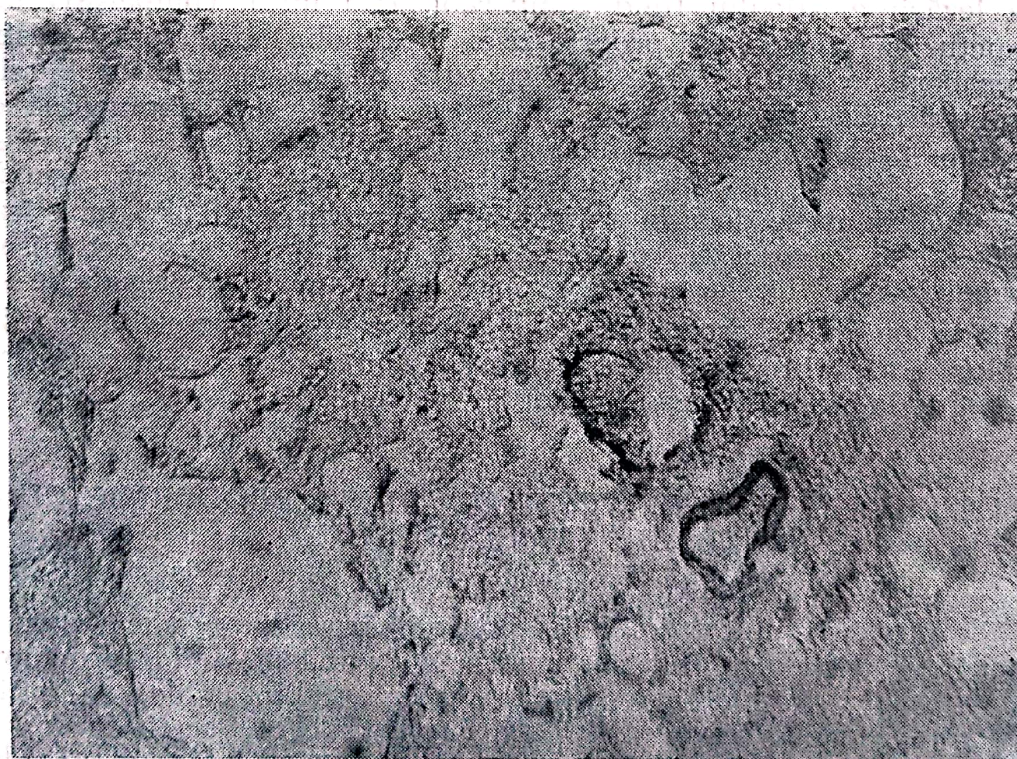


*Fig. 40.* — Lot b (4 luni), **Plămîn. Colorație** orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

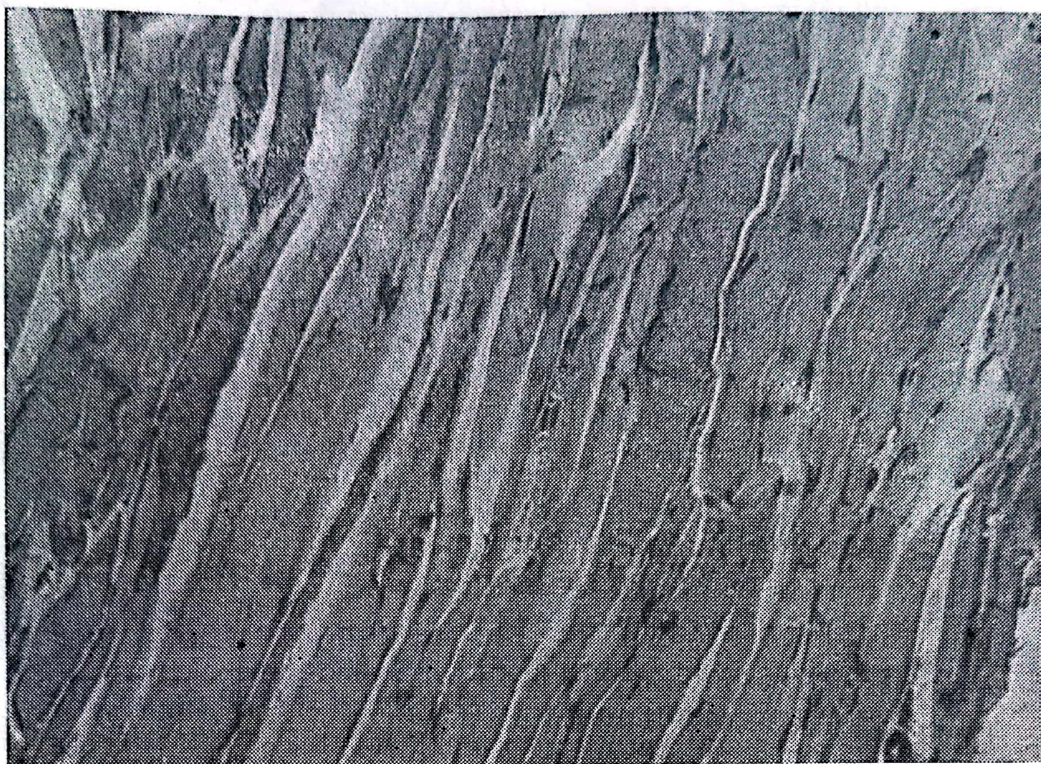


*Fig. 41.* — Lot b (3 luni). Muschi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

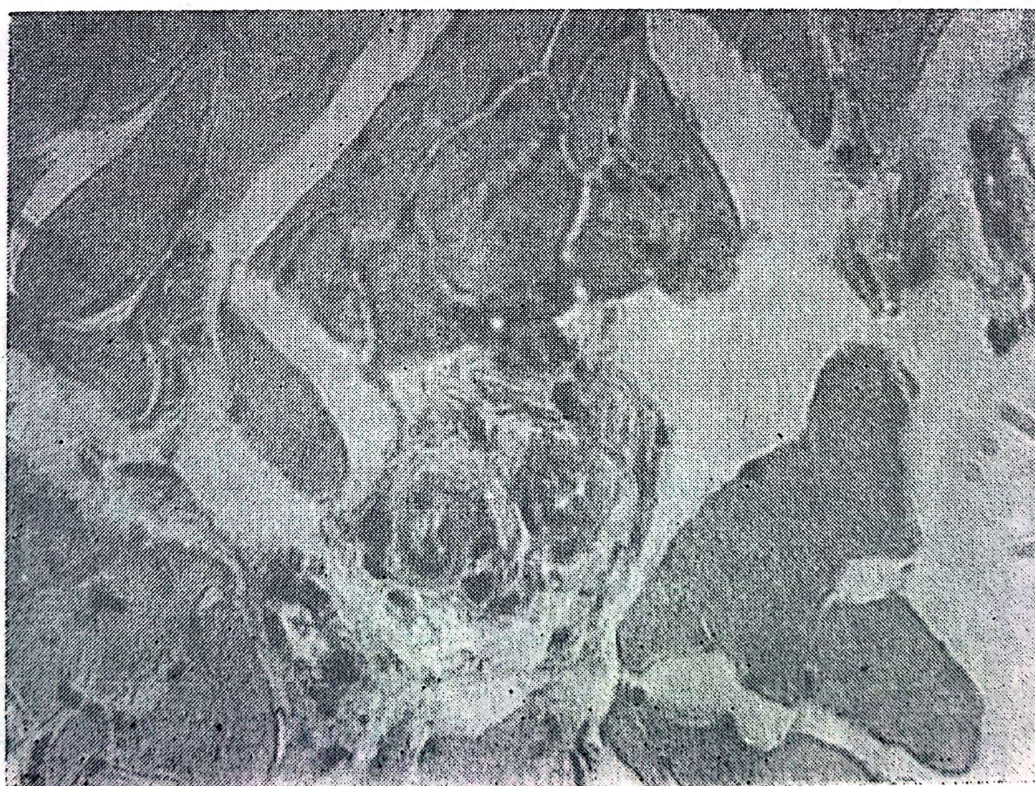


*Fig. 42.* — Lot b (4 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

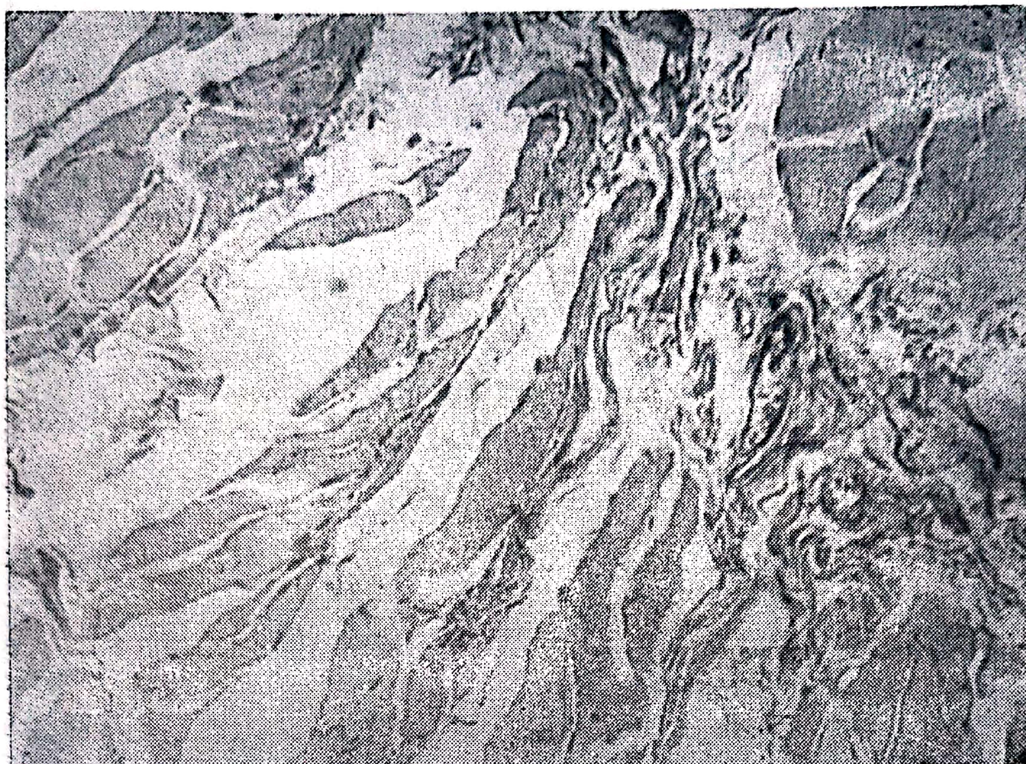


*Fig. 43.* — Lot b (4 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.



*Fig. 44.* — Lot b (3 luni). Miocard. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

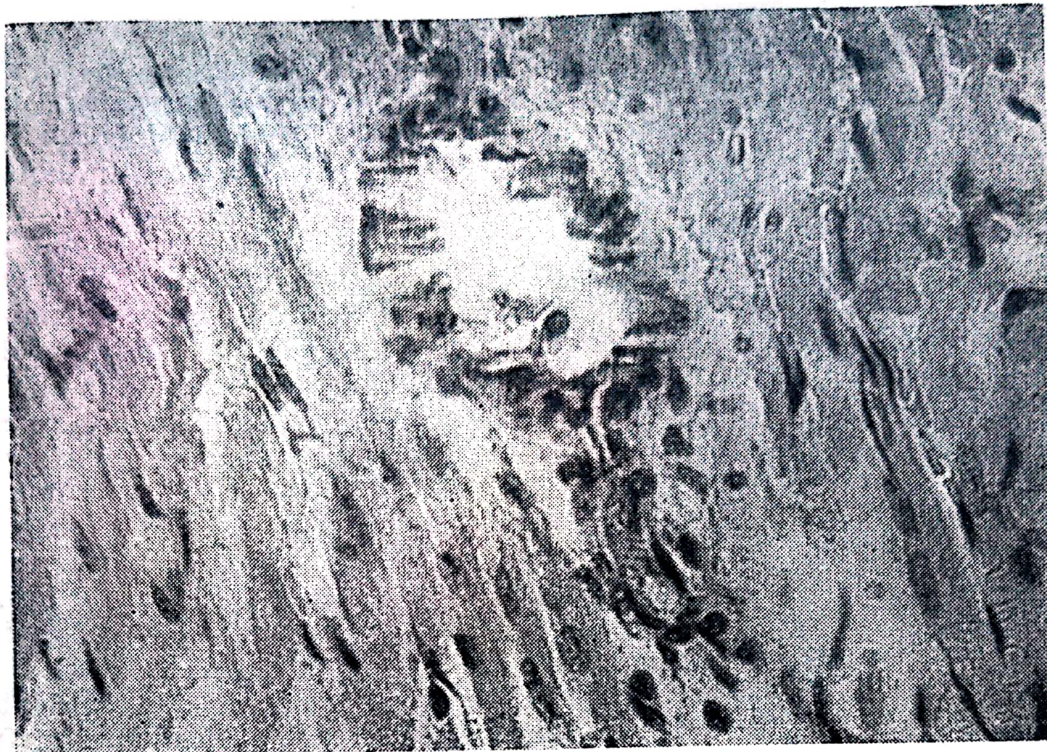


*Fig. 45.* — Lot b (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

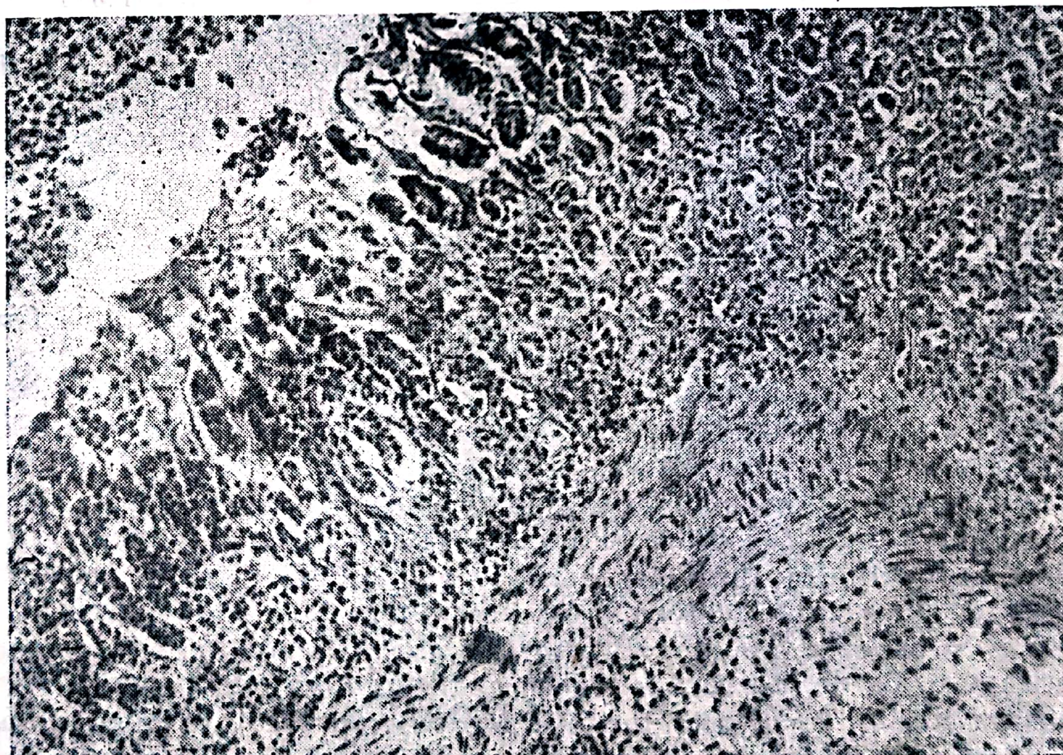


*Fig. 46.* — Lot b (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

S-au obținut următoarele rezultate :

În tegument, colorația H.E. evidențiază la animalele sacrificate la 2 luni, atrofia moderată a epidermului, diminuarea anexelor, ușoara condensare a fibrelor colagene, atît în dermul superficial cît și în cel profund, iar în hipoderm existența unui exces de elemente limfoblastice (fig. 47). Se constată de asemenea persistența în dermul profund a unui edem interstițial și a unor procese descuamative la nivelul intimei arteriolare (fig. 48). La animalele sacrificate la 3 luni, leziunile tegumentare sînt de o mare gravitate. Epidermul este atrofic, dispar anexele, se remarcă un exces de fibre colagene condensate, pînă la apropierea stratului bazo-celular, și prezența de numeroase infiltrate limfopoliblastice (fig. 49). La nivelul dermului profund și hipodermului se constată modificări importante degenerative ale fibrelor musculare. Astfel apar omogenizarea striațiilor, zone de vacuolizare și prezența de numeroase elemente poliblastice, printre fibrele musculare. De asemenea, hipodermul apare fibrozat, iar arteriolele de la acel nivel evidențiază procese nete de alveolită (fig. 50). Colorația Gomori arată la lotul de animale sacrificate la 3 luni, colagenizarea fibrelor reticulinice, cu scăderea argentofiliei și prezența unui grad moderat de edem, în dermul superficial și profund (fig. 51). Colorația pentru fibrele elastice, evidențiază la animalele sacrificate la 2 luni, scăderea marcată a elasticului și fragmentarea sa (fig. 52), pentru ca la animalele sacrificate la 3 luni, elasticul să fie complet dispărut. La animalele sacrificate la 4 luni (menționăm că din acest lot majoritatea au decedat la 4 luni, cîteva supraviețuind doar pînă la 5 luni), se constată prin colorația V. G., condensarea masivă în placarde a fibrelor colagene din derm și hipoderm cu atrofia epidermului și dispariția anexelor (figura 53). Fibrele reticulare apar total colagenizate. În ce privește dinamica dispoziției mucopolizaharidelor, remarcăm începînd de la animalele sacrificate la 2 luni o diminuare a acestora, cu excepția celor existente la nivelul pereților arteriolari și care dispar ultimele, fapt evidențiabil la loturile de animale sacrificate la 4 luni.

Referitor la dinamica lezională hepatică se remarcă : la animalele sacrificate la 2 luni constatăm arhitectura trabeculară accentuată de stază, anizocariocromie și anizocarie relativ marcate, iar celulele Kupfer net hipertrofiate (fig. 54). Colorația pentru elastic evidențiază diminuarea acestei rețele și fragmentarea ei îndeosebi la nivelul venelor pericentrolobulare (fig. 55). Mucopolizaharidele la aceste loturi apar foarte puțin diminuate cantitativ, iar dispoziția lor spațial topografică se menține în limite aproximativ normale. La animalele sacrificate la 3 luni, apar în ficat capilare mult dilatate conținînd numeroase resturi nucleare provenind probabil din limfoblaste ca și din celulele stelate descuamate, precum și abundentă steatoză. Veziculele grase sînt relativ numeroase în asociere cu aspectul spumos al altor hepatocite. Apar teritorii hepatocelulare pe cale de necroză cu dezorganizarea structurii trabeculare și dispariția nucleilor. În alte teritorii steatoza cu picătură mică, rotundă, apare frecvent, în asociere cu necroza manifestată prin absența colorației pentru nuclei. Există relativ rari nuclei bigeminați (fig. 56). Colorațiile pentru fibrele de reticulină, arată fragmentarea în grad redus a acestei



*Fig. 47.* — *Lot* c (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

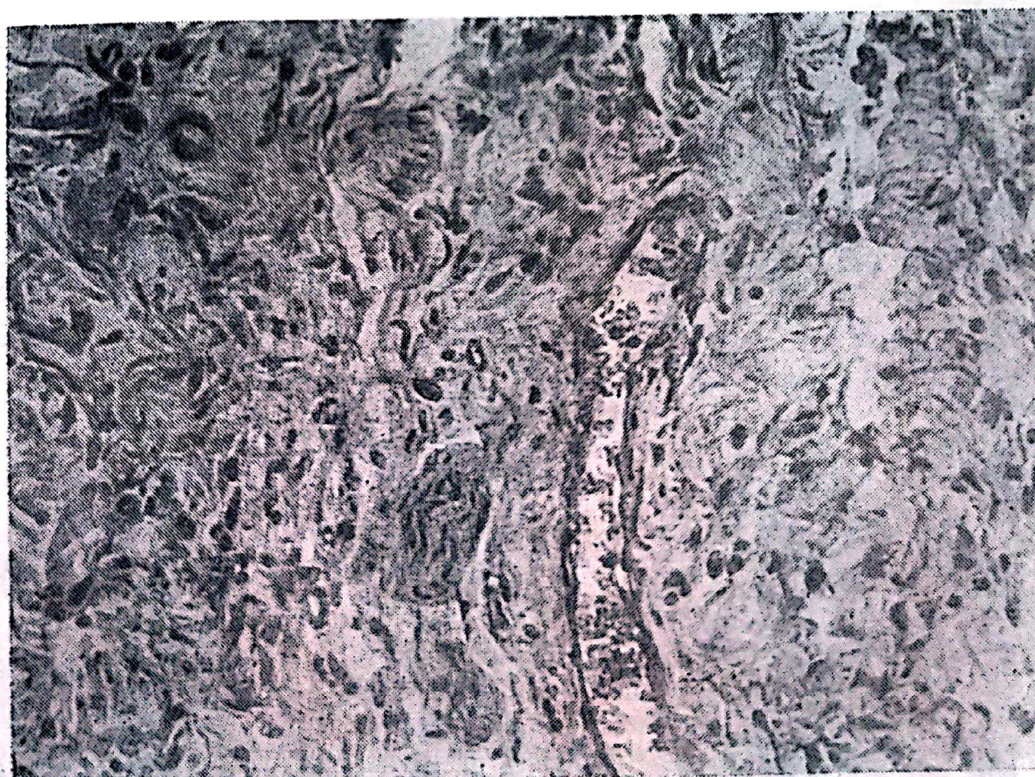


*Fig. 48.* — Lot c (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

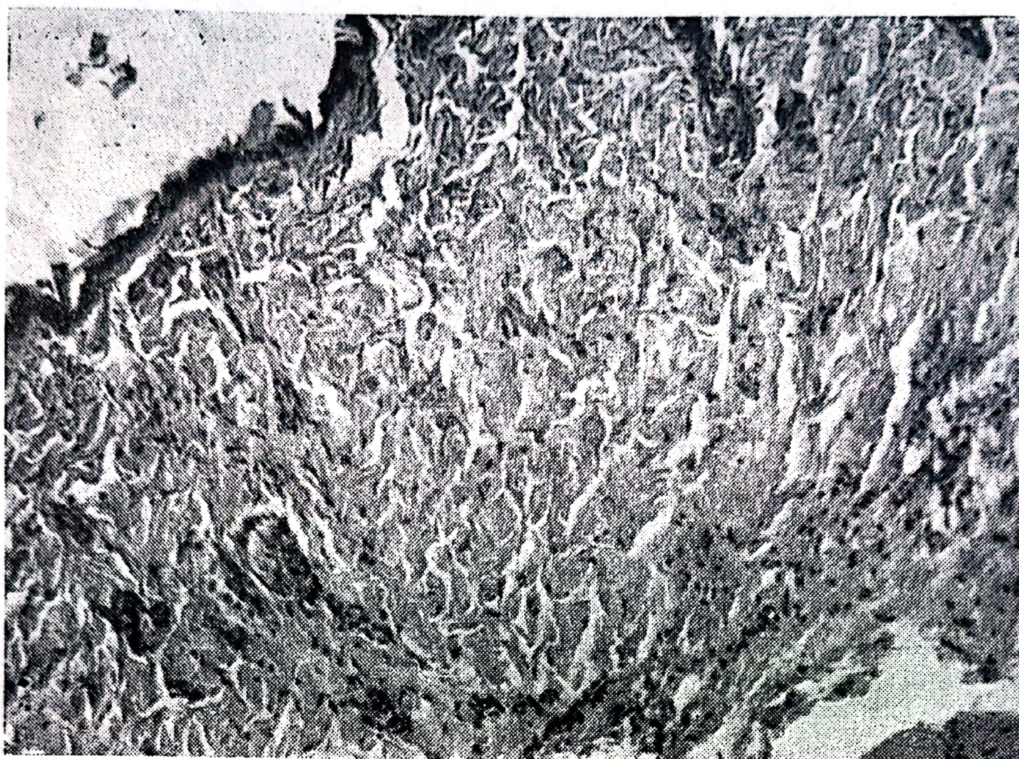


*Fig. 49.* — Lot c (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în **text.**

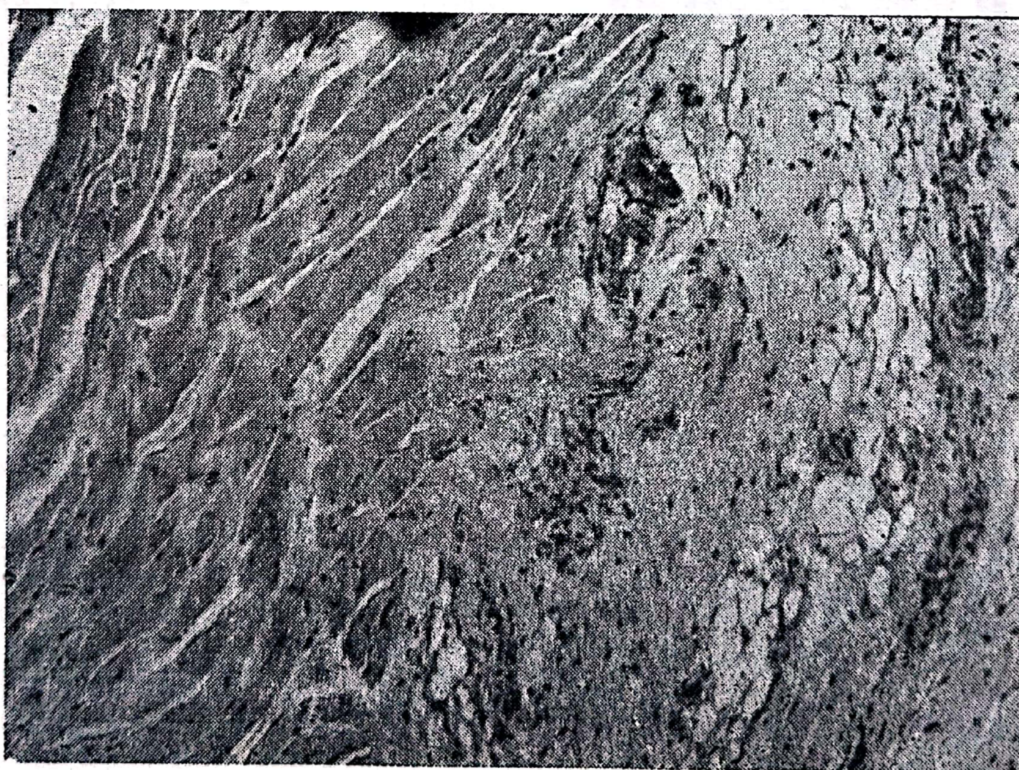


*Fig. 50.* — Lot c (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

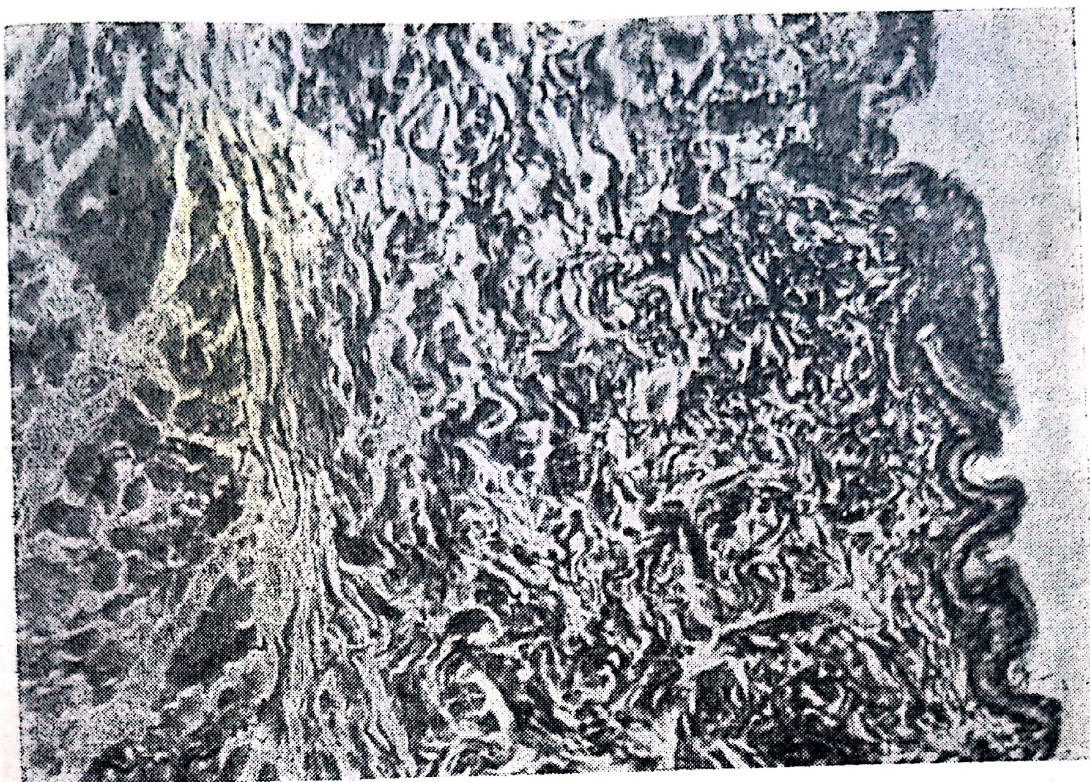


*Fig. 51.* — Lot c (3 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

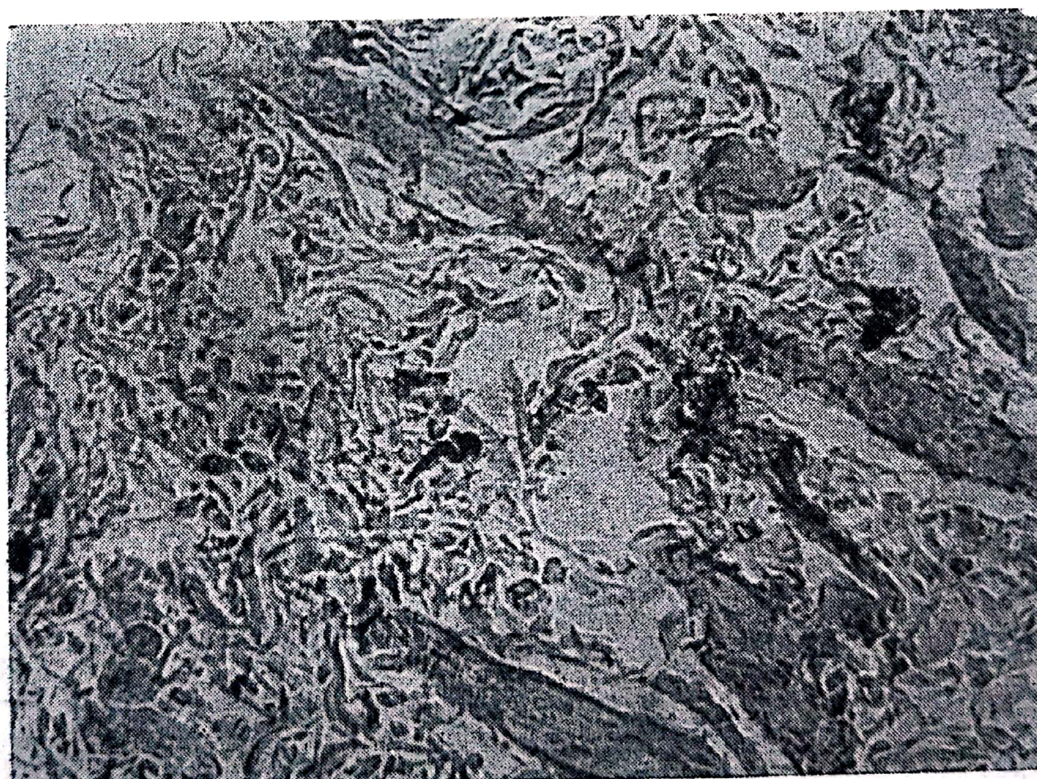


*Fig. 52.* — Lot c (2 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni 10×10. Explicația în text.

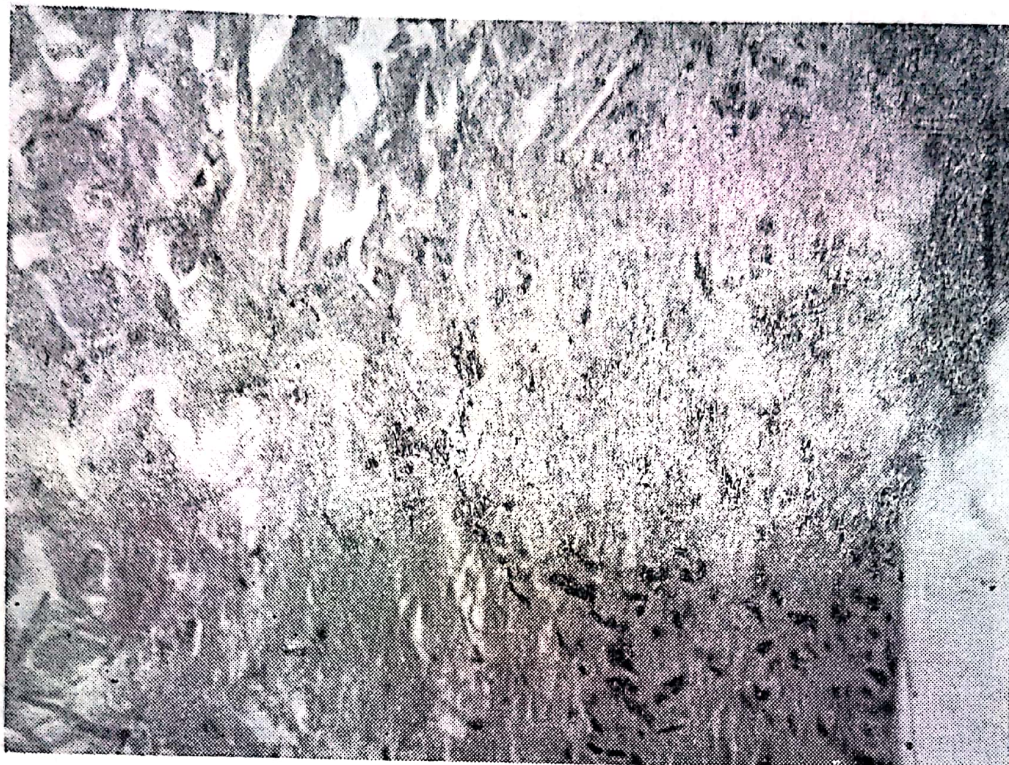


*Fig. 53.* — Lot c (4 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

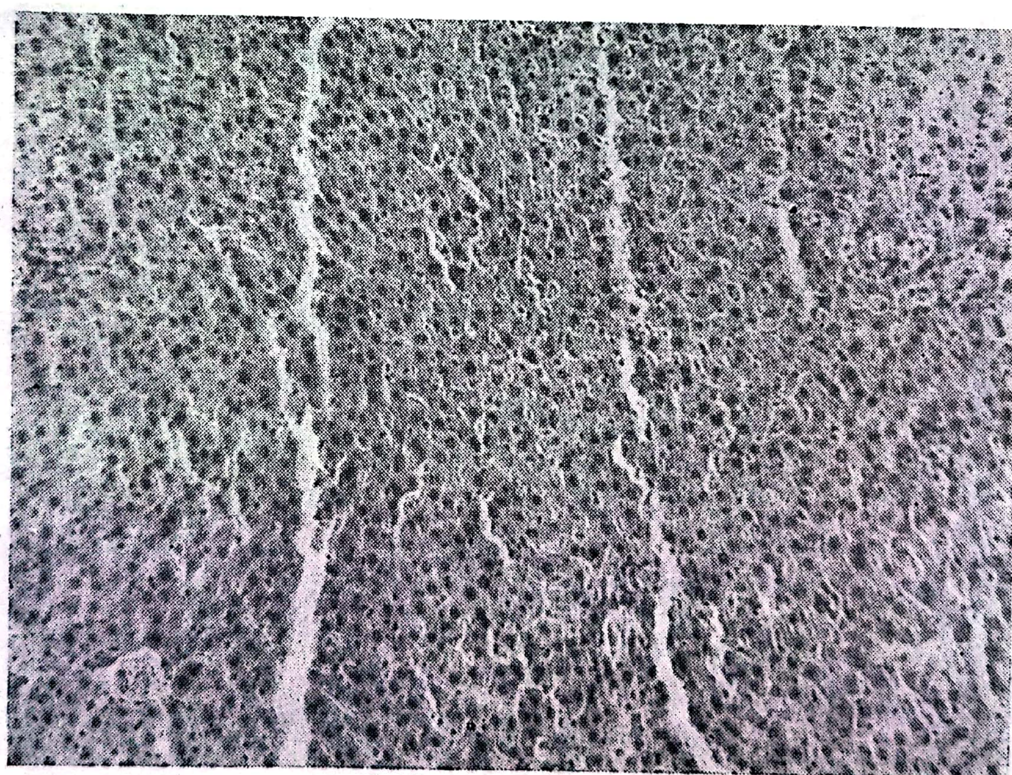


***Fig. 54.*** — **Lot c (2 luni). Ficat. Colorația H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicație în text.**

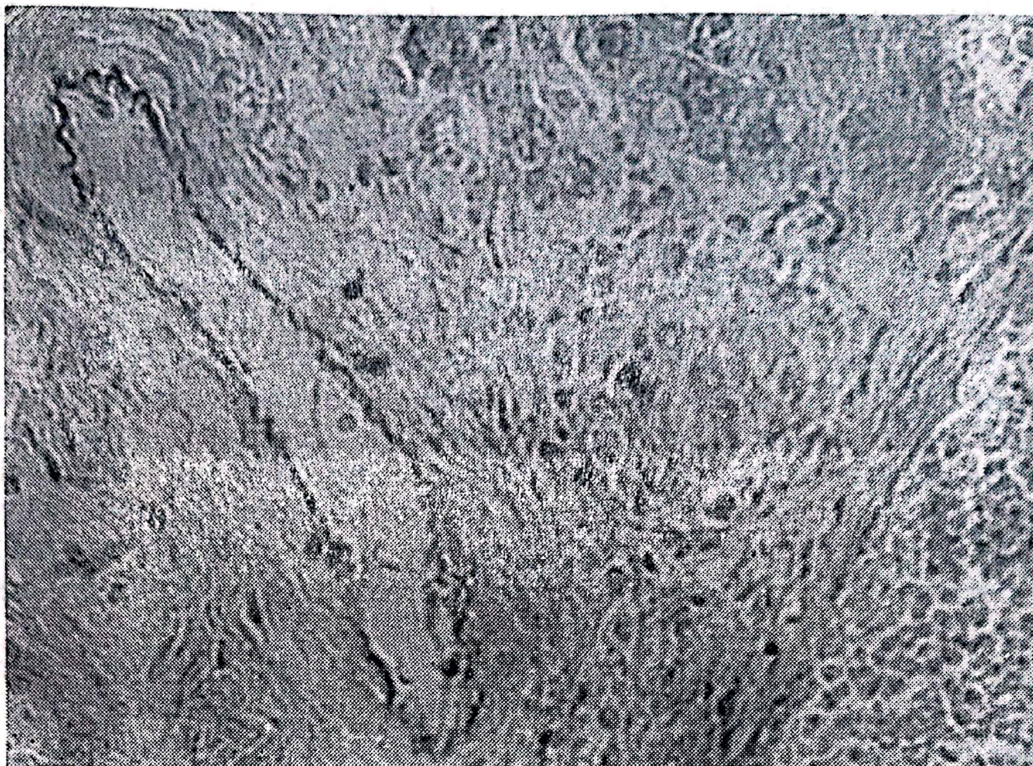


*Fig. 55.* — Lot c. (2 luni). Ficat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

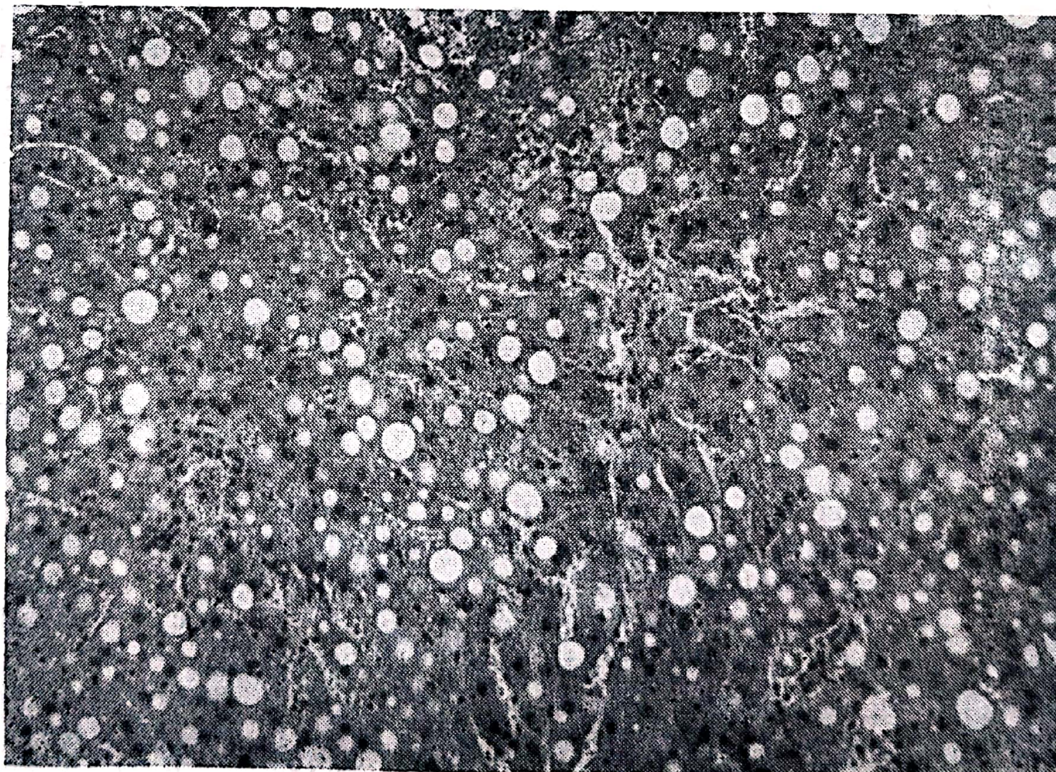


*Fig. 56.* — Lot c (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiunea 5 microni, 10×10. Explicația în text.

rețele. Colorația V. G. nu indică o abundență de colagen la acest nivel.

La animalele sacrificate la 4 luni sau decedate, leziunile hepatice sînt de gravitate extremă. Se constată necroză cu dezorganizare trabeculară și cu exces de detritus nuclear în capilare, mai ales înspre teritoriul pericentrolobular. În teritoriul necrotic persistă doar elemente cariopicnotice. Aspectul general este de ficat introvertit Lunge (fig. 57). Colorația Gomori arată fragmentarea masivă și destrucția totală a arhitectonicii rețelei reticulinice în ficatul animalelor sacrificate sau decedate la 4 luni (fig. 58). Se constată deci, același paralelism între destrucția rețelei reticulinice și elastice și leziunile epiteliale hepatice. În ce privește mucopolizaharidele, în această etapă lezională avansată constatăm diminuarea lor marcată sub aspect cantitativ. La nivelul plămînului, la animalele sacrificate la 2 luni, se constată compromiterea totală a elasticului alveolar, și păstrarea pe alocuri a celui vascular (fig. 59). Alveolele apar pline cu elemente descuamate, venele sînt ectaziate, formațiile limfatice perivasculare prezintă limite puțin precizate și se remarcă o ușoară sporire a substanței colagene (figura 60).

La animalele sacrificate la 4 luni, colorația pentru elastic indică la nivelul plămînului destrucția atît a elasticului vascular cît și a celui alveolar (figura 61).

Leziunile musculare apar însă de la 2 luni și se caracterizează prin pierderea striațiilor, proliferarea colagenă interfibrilară, excesul de nuclei endoteliați, și degenerescență de tip tubular (figura 62). Elasticul muscular apare fragmentat și diminuat global, persistînd doar la nivelul arteriolelor musculare (figura 63). La 3 luni apar leziuni evidente de endotelită arteriolară, cu exces de nuclei endoteliali și edem perivascular, fibrele musculare pierzîndu-și total striațiile (fig. 64). De asemenea proliferarea fibroasă este deosebit de evidentă, iar fibrele musculare sînt total degenerate, granulare (figura 65). Elasticul muscular și arteriolar, este totalmente compromis. În acest lot, la animalele sacrificate la 3 luni, se constată și leziuni miocardice caracterizate prin inegalitate fibrilară, omogenizarea structurilor, ectazia lumenului arteriolar, hiperemie marcată, edem interstițial (fig. 66). De asemenea se constată procese de endotelită arteriolară (fig. 67).

La nivelul intestinului se constată un exces de elemente limfatice la nivelul mucoasei, și o ușoară fibroză a submucoasei (figura 68).

La nivelul rinichiului, între tubii drepți renali se vede o puternică infiltrație de limfohistiopoliblaste, epiteliul tubilor este în parte descuamat și nu se văd cilindroizi (fig. 69).

La animalele sacrificate la 3 luni, se constată de asemenea spațiul capilar dilatat, și compromiterea limitantei (figura 70).

La nivelul aortei, la animalele sacrificate la 3 luni, se observă disocierea și fragmentarea lamelelor elastice (fig. 71).

Se constată de asemenea hiperplazia limfoidă a splinei (figura 72), elasticul la acest nivel fiind, în general, păstrat.

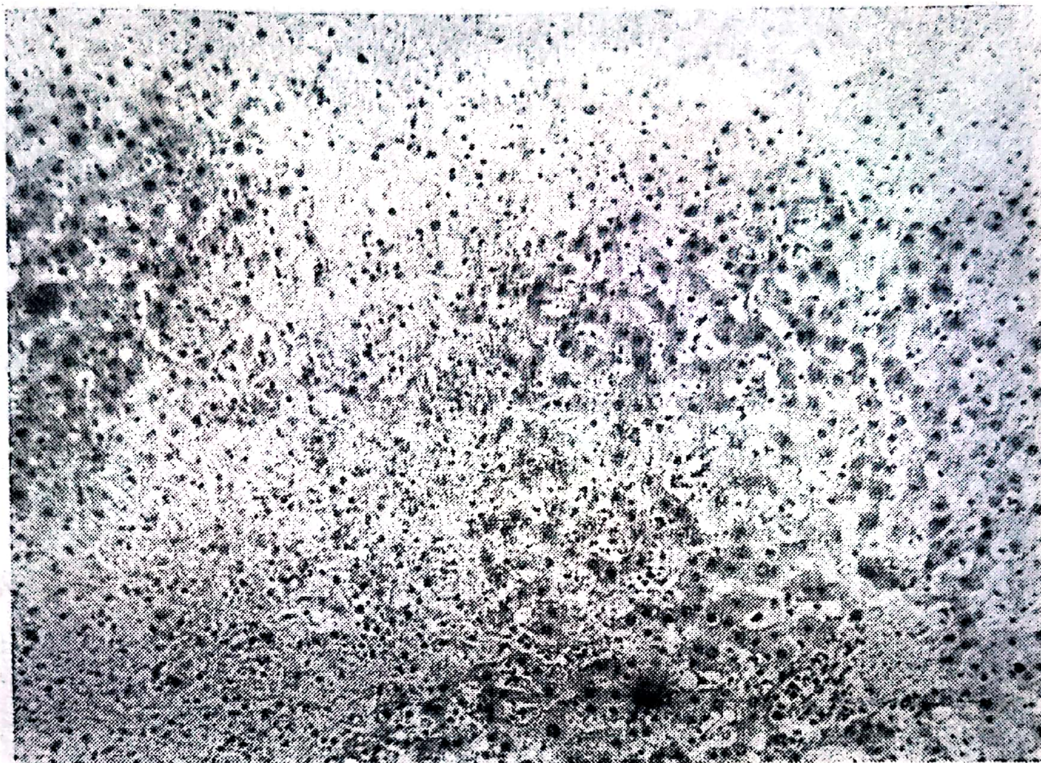


*Fig. 57.* — Lot c (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiunea 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 58.* — **Lot c (4 luni). Ficat. Colorație Gomori, secțiunea 5 microni, 10×20. Explicația în text.**

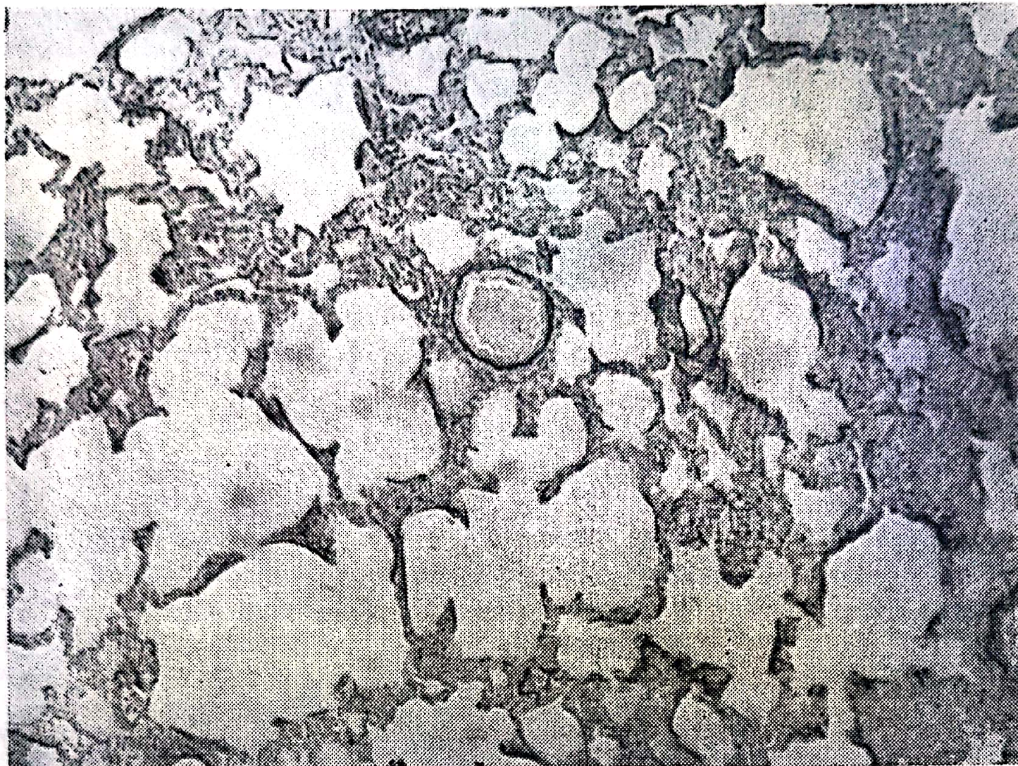


*Fig. 59.* — Lot c (2 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni. 10×20. Explicația în text.

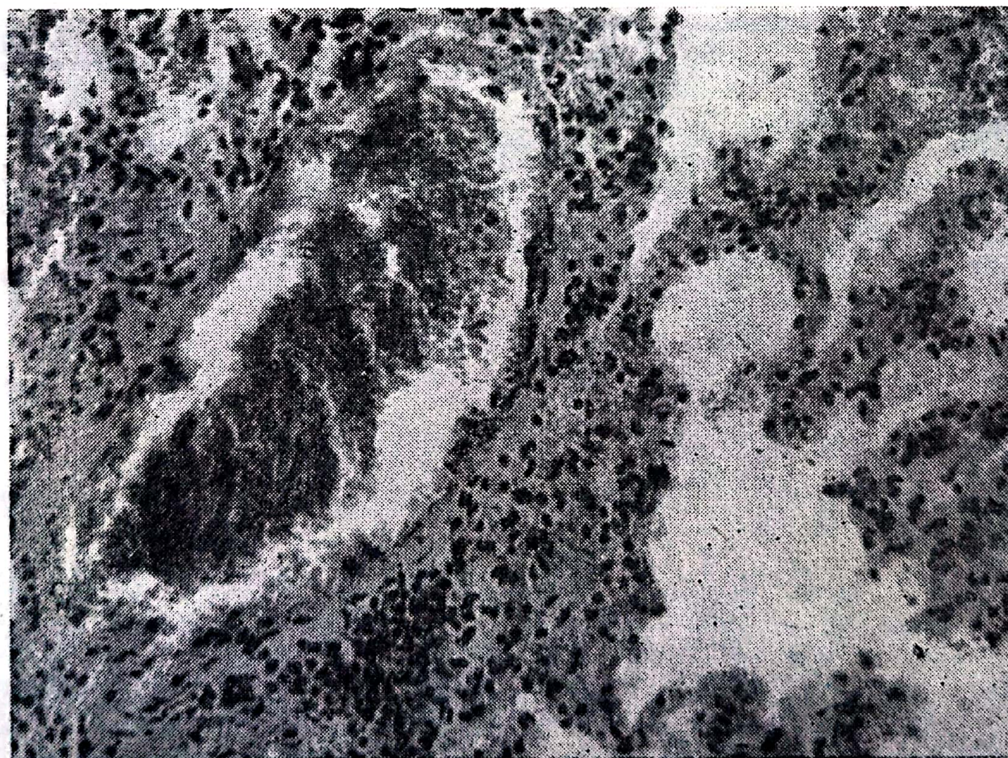


*Fig. 60.* — Lot c (2 luni). Plămîn. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

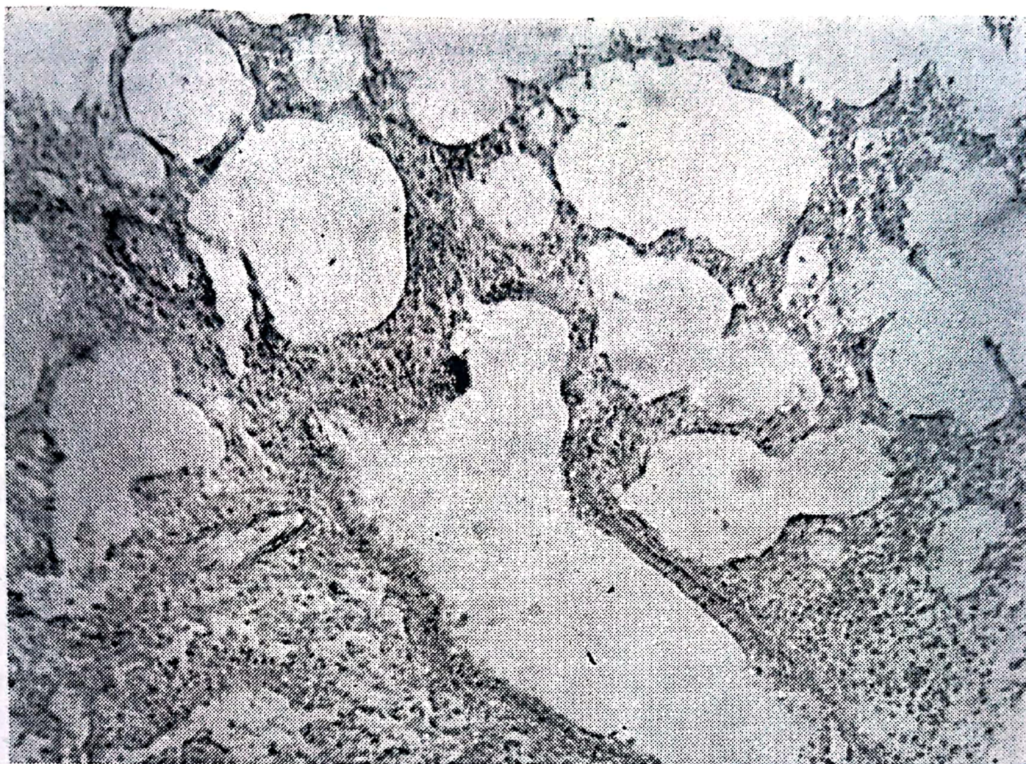


*Fig. 61.* — Lot c (4 luni). Plămîn. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. **Explicaţia în text.**

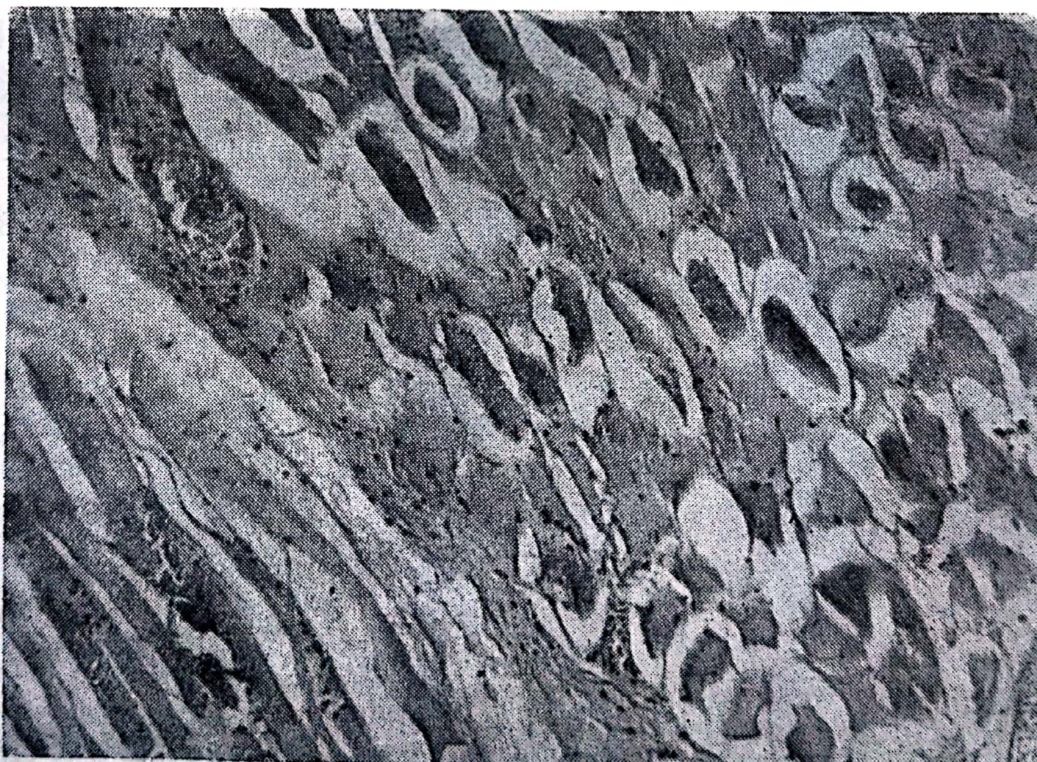


*Fig. 62.* — Lot c (2 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni 10×10. Explicaţia în text.



*Fig. 63.* — Lot c (2 luni). Muşchi striat. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

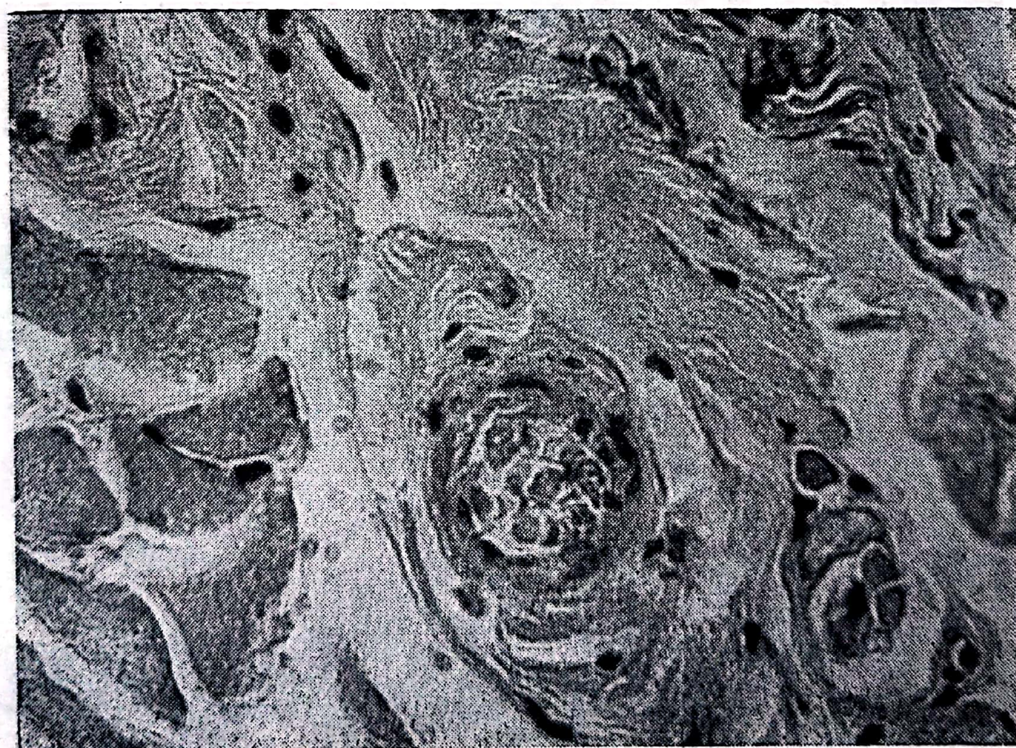


*Fig. 64.* — Lot c (3 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

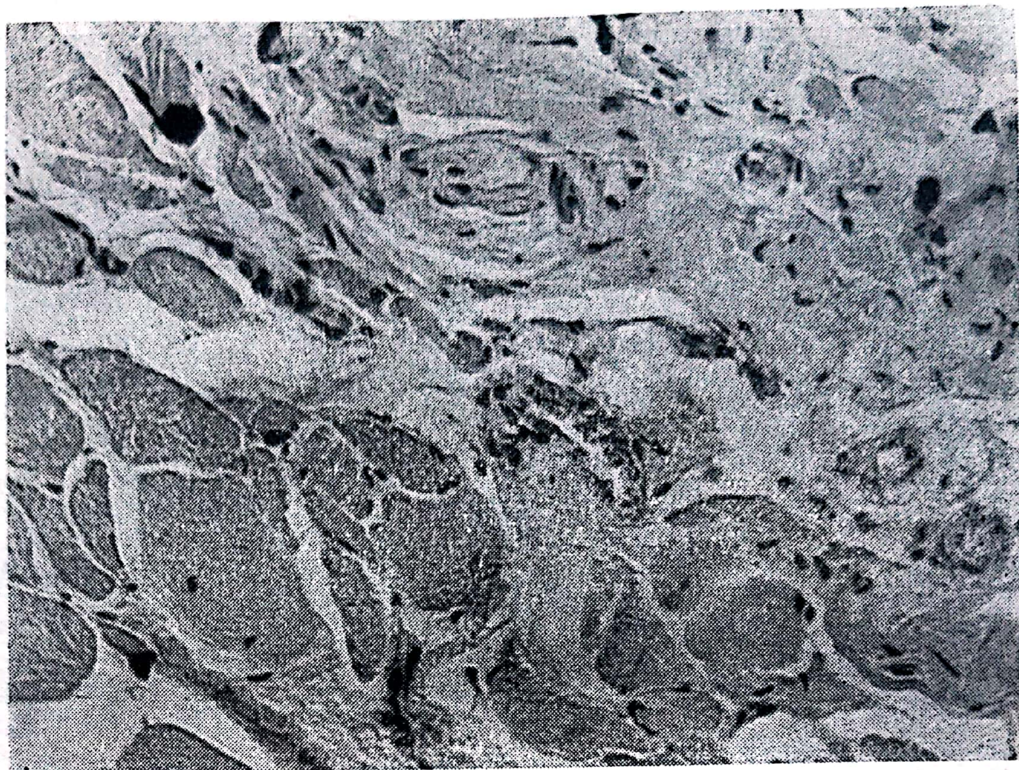


*Fig. 65.* — Lot c (3 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

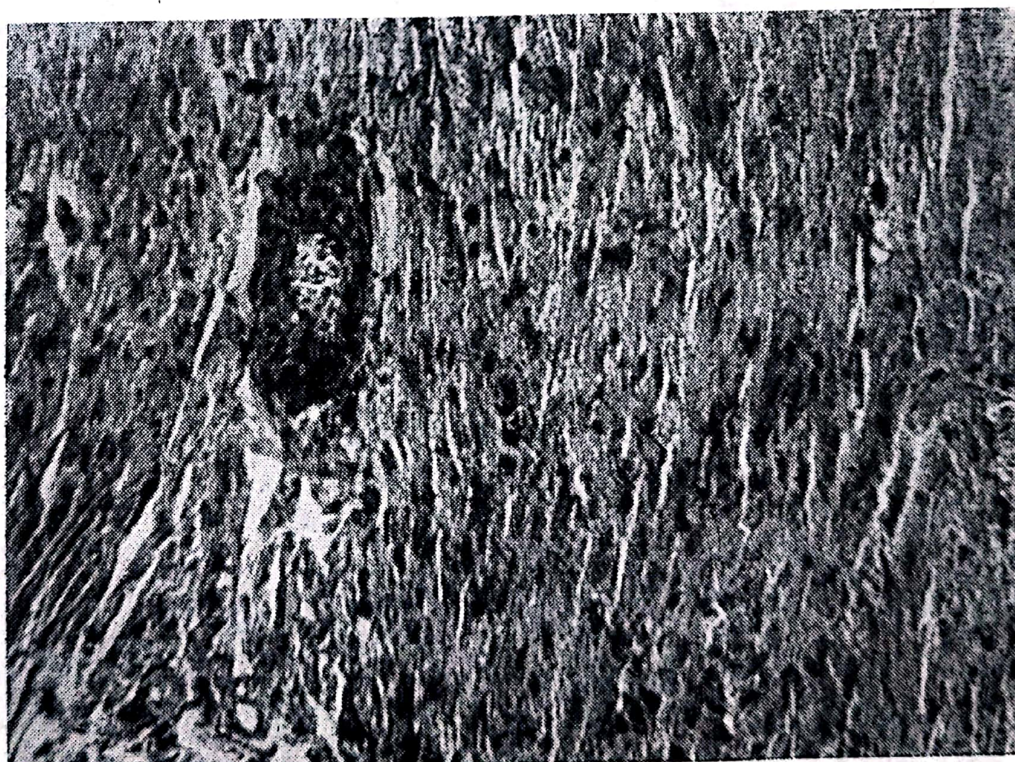


*Fig. 66.* — Lot c (3 luni). Miocard. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

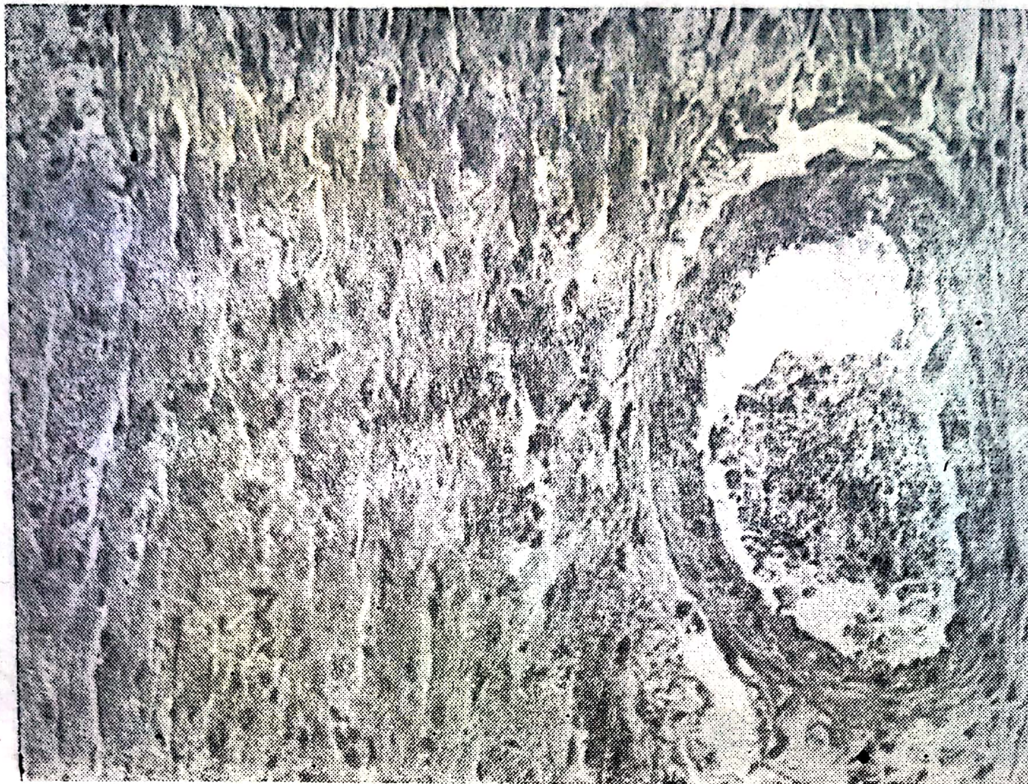


*Fig. 67.* — Lot c (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.

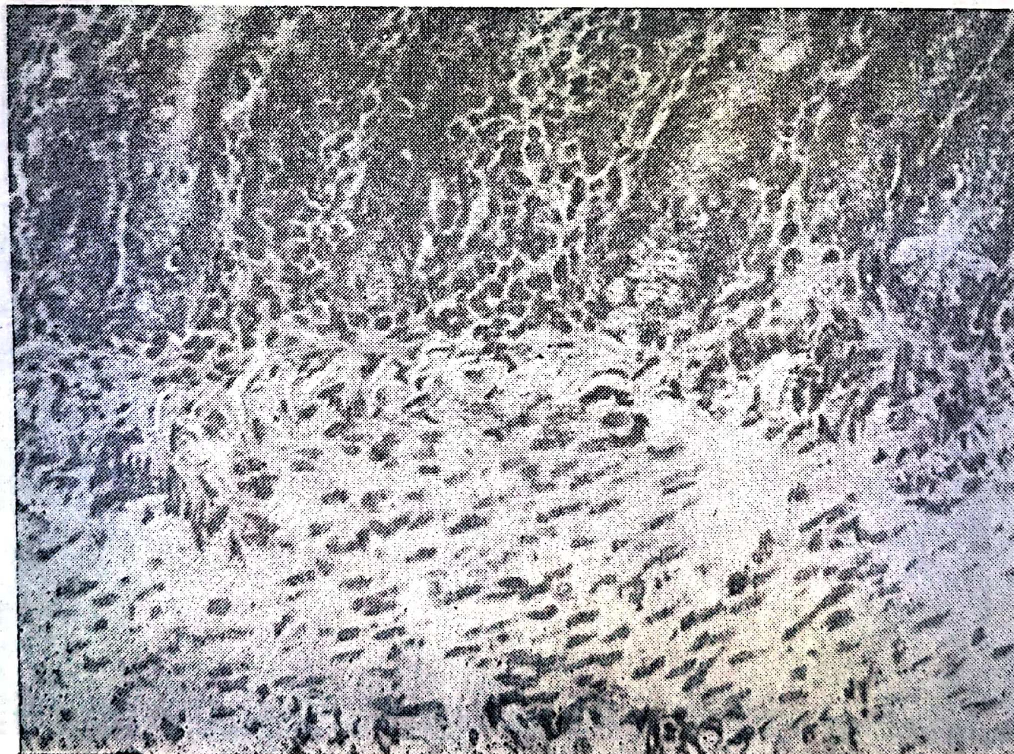


***Fig. 68.*** **— Lot c (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, Explicația în text. 10×10.**

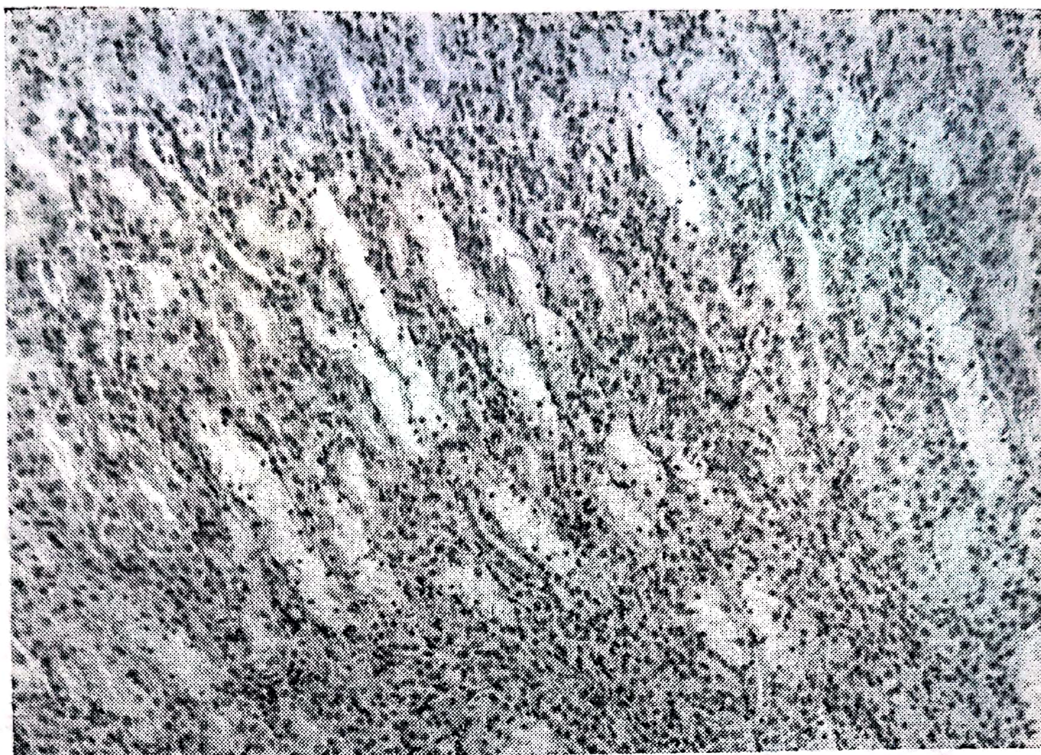


*Fig. 69.* — Lot c (4 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

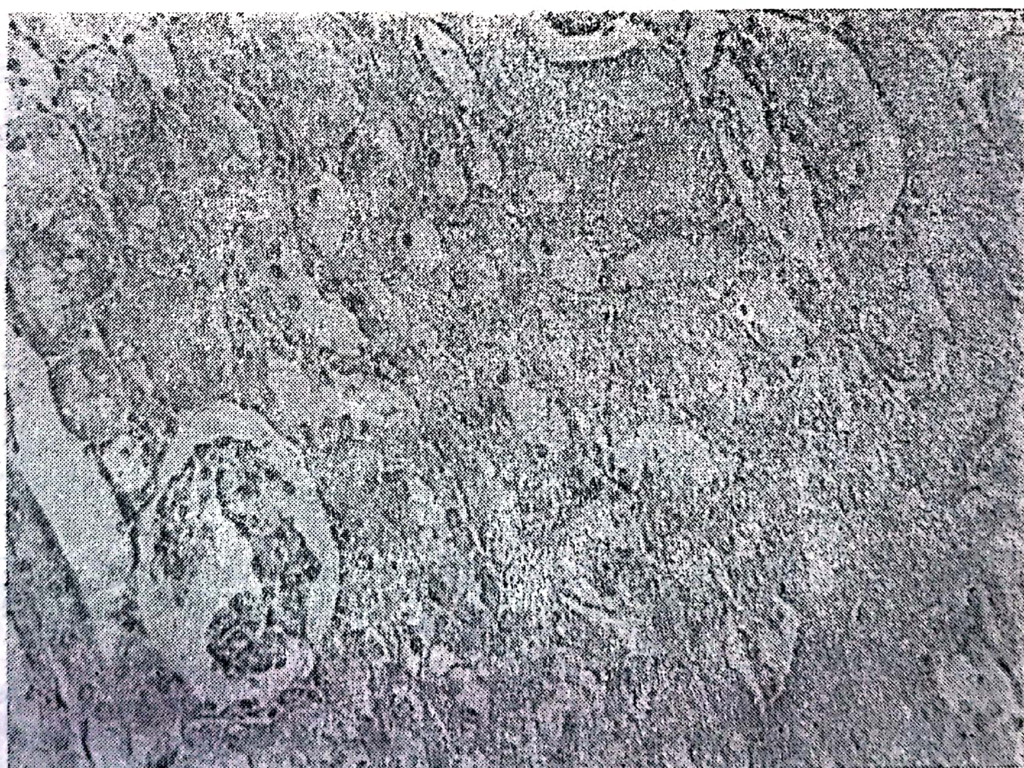


*Fig. 70.* — Lot c (3 luni). Rinichi. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

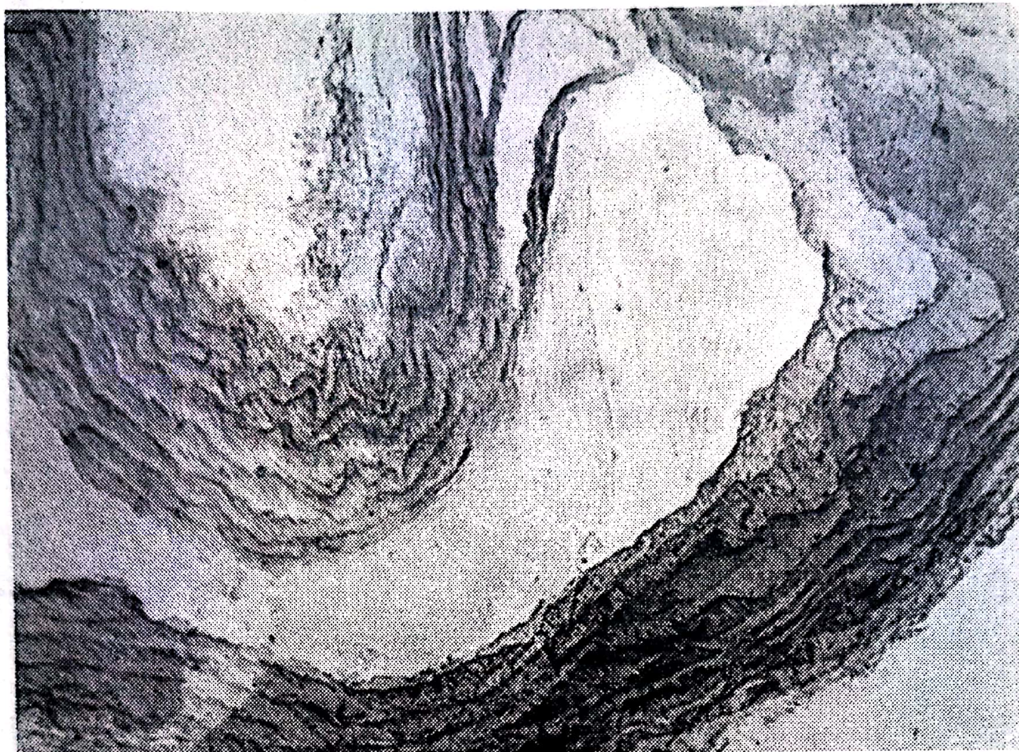


*Fig. 71.* — Lot c (3 luni). Aorta. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

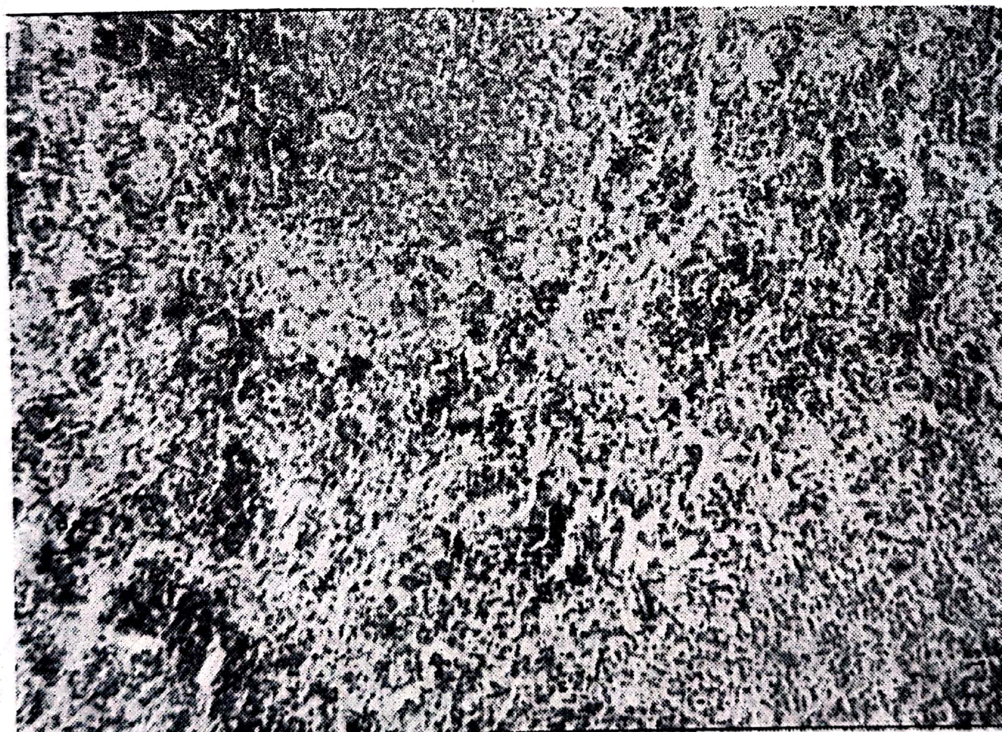


*Fig. 72.* — Lot c (3 luni). Splina. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

## d) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU OVARECTOMIE

S-a lucrat pe un lot de 35 de şobolani, femele, ovarectomizate, cu o săptămînă înainte de începerea administrării betaamino-propionitrilului după schema menţionată pentru loturile precedente.

Ovarectomia s-a efectuat după următoarea tehnică (422):

— Se depilează regiunea lombară bilateral, şi se badijonează cu alcool iodat. Se efectuează anestezia cu eter, după care animalul este aşezat în decubit ventral, cu un sul sub abdomen, şi membrul posterior din partea operaţiei fixat cruciş peste cealaltă extremitate. Se efectuează incizia tegumentului unică longitudinală mediană de 1—1,5 cm. plasată la nivelul crestei iliace. Disociem cu vîrful unei pense Pean fibrele musculare ale celor doi drepţi abdominali, după prealabila secţionare a liniei albe, şi depărtînd buzele plăgii, deschidem cavitatea peritoneală şi evidenţiem ovarul. Se efectuează apoi ligatura pediculului ovarian, plasînd un fir la baza gonadei care este apoi extirpată. Se face sutura peretelui abdominal cu fir în „V". Nu sînt necesare îngrijiri postoperatorii speciale. Animalele au fost sacrificate la aceleaşi intervale de timp, iar prelucrarea histologică s-a efectuat în acelaşi mod. Menţionăm, că în acest lot am avut supravieţuiri pînă la 12 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare indică următoarele: la loturile sacrificate la 2 şi 3 luni, nu apar leziuni evidente. La animalele sacrificate la 4 luni apar primele leziuni. Ele se caracterizează prin atrofia într-un grad redus a epidermului, cu un oarecare grad de diminuare a anexelor, fibrelor conjunctive din dermul profund şi superficial fiind disociate de edem, dar neprezentînd un foarte accentuat grad de condensare. Infiltratele limfopoliblastice din jurul fanerelor şi arteriolelor sînt moderate (figura 73). Coloraţia Gomori indică păstrarea reţelei reticulinice cu o uşoară diminuare a argentofiliei (fig. 74). Coloraţia Schiff indică la 4 luni, păstrarea, în mare, a PAS pozitivităţii (figura 75). Coloraţia pentru elastic indică, la animalele sacrificate la 4 luni, păstrarea reţelei ce pe alocuri este fragmentată (fig. 76).

La lotul de animale sacrificate la 6 luni, se constată, prin coloraţia V. G., atrofia marcată a epidermului, condensarea fibrelor colagene din dermul superficial şi profund, şi păstrarea, totuşi, într-un grad diminuat a anexelor (figura 77). Se remarcă, de asemenea, leziuni distrofice ale musculaturii dermice şi totodată prezenţa de infiltrate limfoplasmocitare (figura 78). Coloraţia cu orceină, pentru evidenţierea fibrelor elastice arată faptul că materialul elastic este puţin abundent şi fragmentat, îndeosebi reţeaua subpapilară care, odată cu atrofia fibrelor elastice este aproape complet dispărută, fibrele rămase avînd o grosime foarte diminuată (figura 79).

Coloraţia Gomori, indică la 6 luni, o scădere a argentofiliei fibrelor deşi, în mare, reţeaua reticulinică încă se mai păstrează. Mucopolizaharidele apar diminuate, fiind totuşi prezente în pereţii arteriolari.

Leziunile mai sus descrise se accentuează şi constatăm un grad de afectare mai avansat la animalele ce au decedat după perioada de 6 luni. Maximum de supravieţuire a animalelor din acest lot este de 12 luni.



*Fig. 73.* — *Lot d* (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

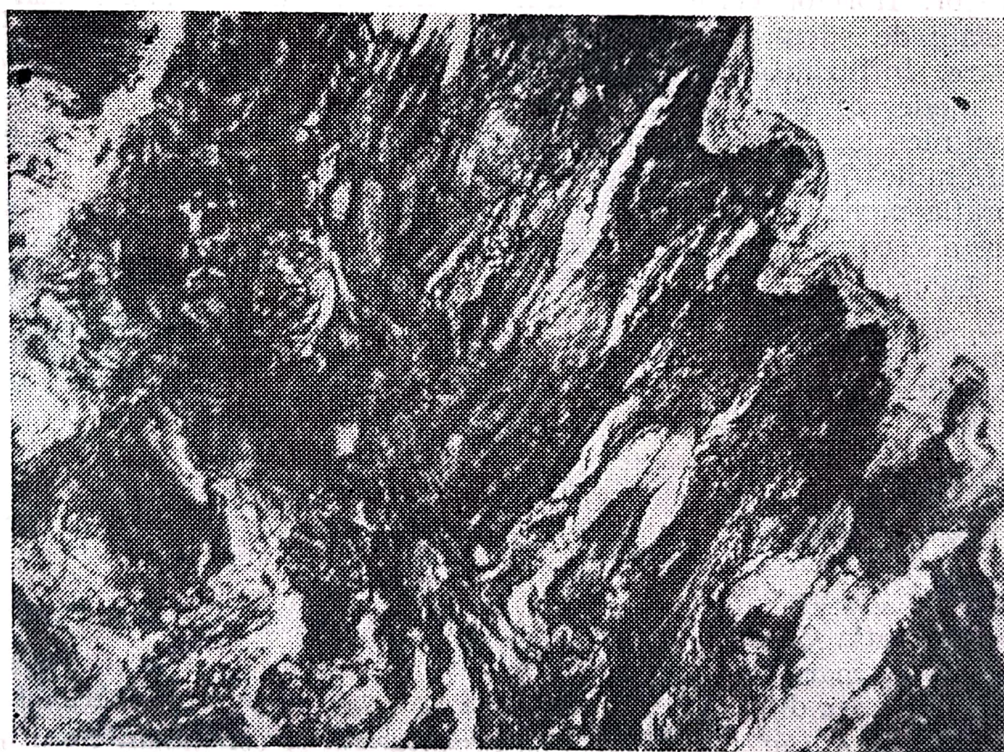


*Fig. 74.* — Lot d (4 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

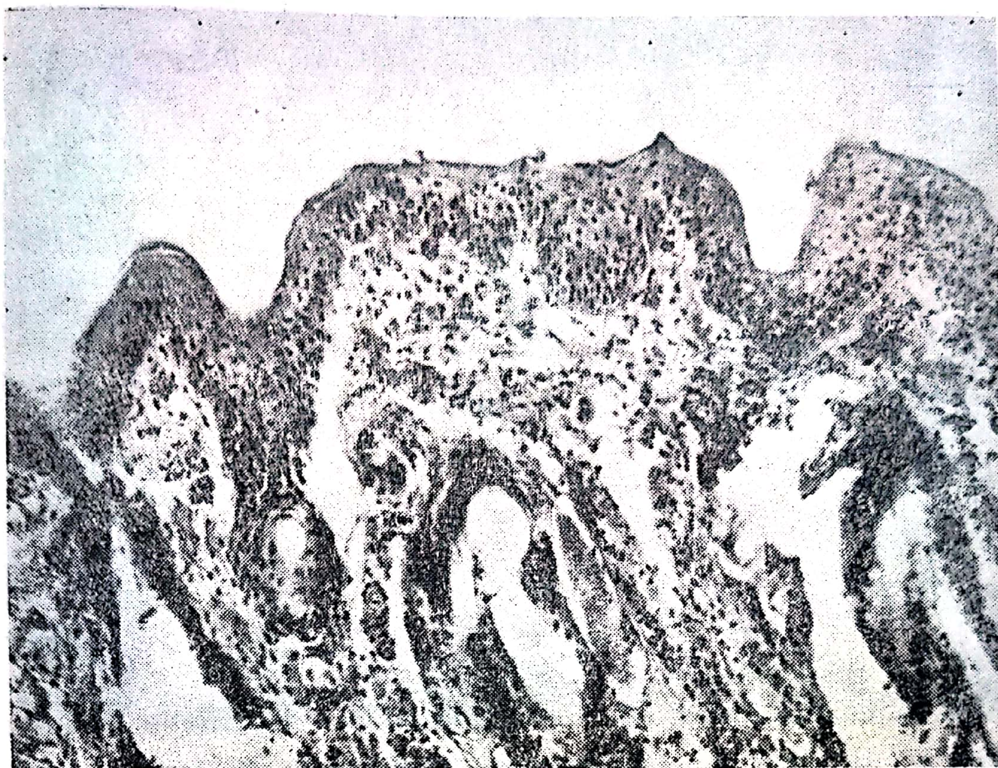


*Fig. 75.* — Lotul d (4 luni). Tegument. Colorație P.A.S. secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 76.* — Lot d (4 luni). Tegument. Colorația orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

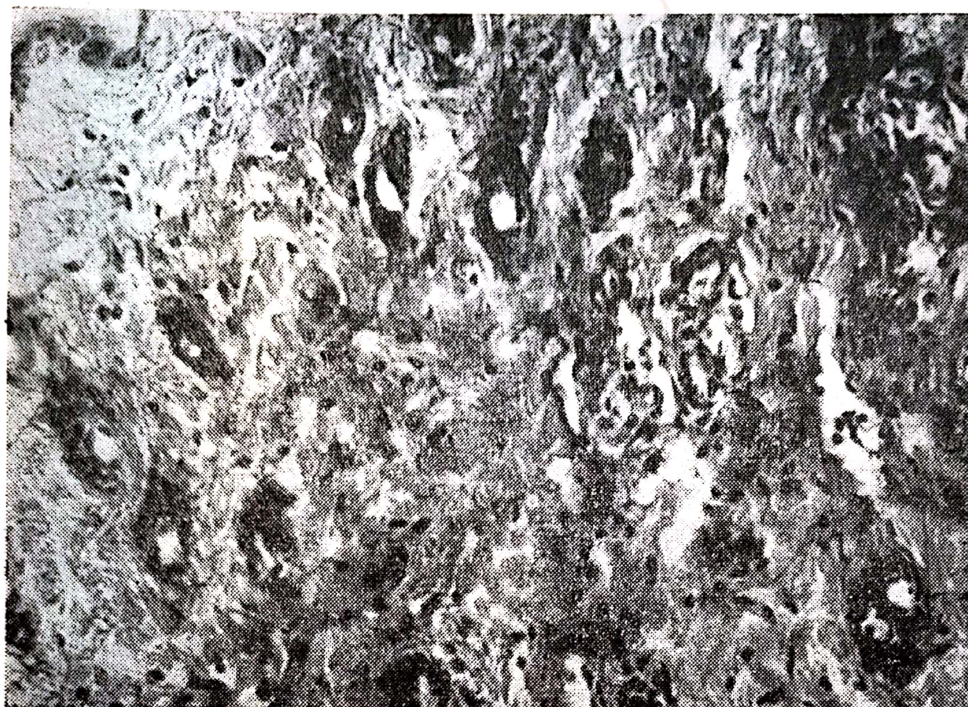


*Fig. 77.* — Lot d (6 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

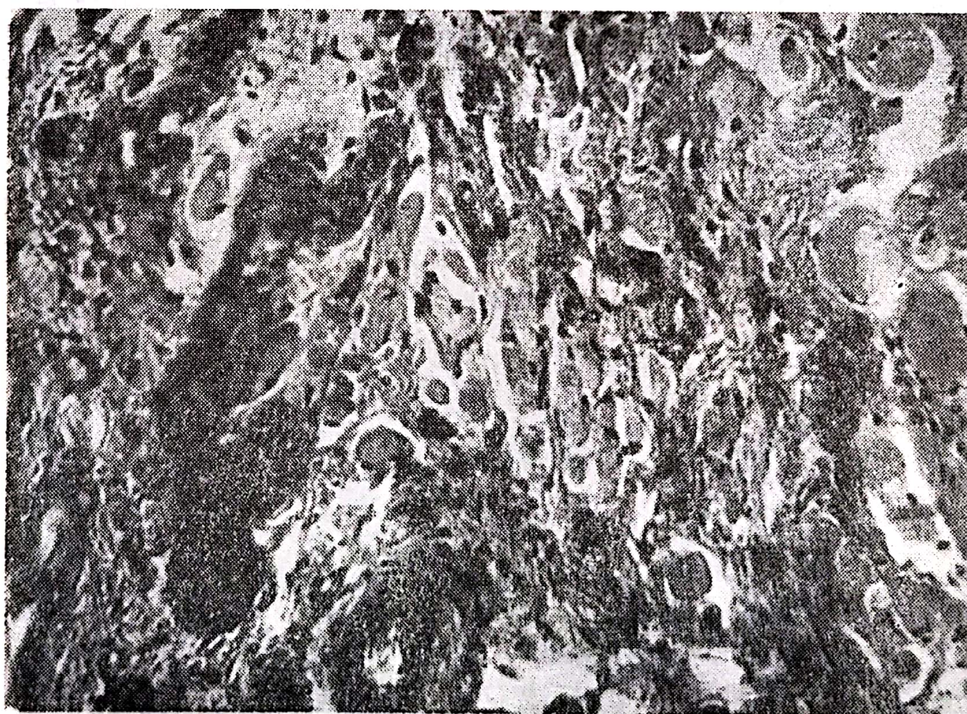


*Fig. 78.* — Lot d (6 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

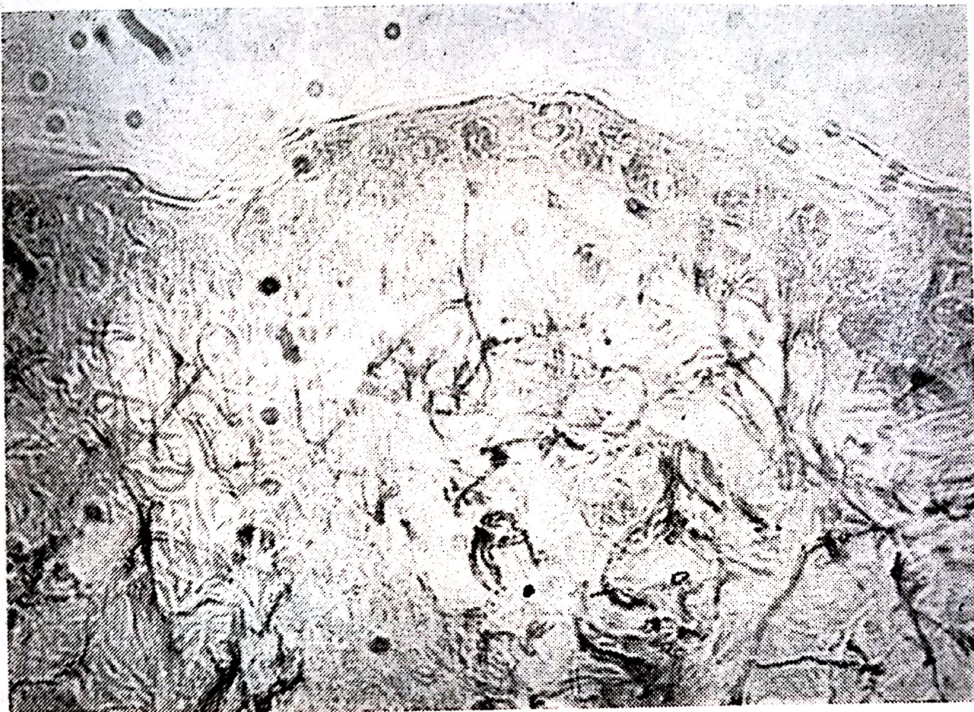


*Fig. 79.* — Lot d (6 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni 10×20. Explicația în text.

Leziunile hepatice încep să apară doar la animalele sacrificate la 6 luni, sau la cele decedate între perioadele de 4 și 6 luni. Ele se caracterizează prin anizocarie, anizocariocromia, apariția de nuclei bi- și plurigeminați cu aspectul plasmodial, stază periportală, abundente limfopoliblastice în capilarele dilatate și prezența de celule Kupffer în număr sporit. Pe alocuri, se constată focare de necrobioză (figura 80). Pe preparatele recoltate de la animale sacrificate la 6 luni hepatocitele prezintă o structură fin granulară, unele dintre ele transformate spumos, și avînd nucleul la periferie. Staza centrolobulară este mai accentuată (fig. 81).

Structurile elastice apar în spațiul portal disociate de edem și de infiltratele limfopoliblastice (figura 82). Colorația Gomori, pentru fibrele de reticulină, indică la 6 luni doar o foarte ușoară fragmentare a rețelei precolagene, cu ușoara diminuare a argentofiliei. Mucopolizaharidele în ficat își păstrează dispoziția spațial topografică cvasinormală.

La animalele care au decedat în perioada situată între 6—12 luni, leziunile hepatice sînt mai grave, în sensul apariției pe alocuri de necroze eozinofile și încărcări într-un grad foarte accentuat cu grăsimi a hepatocitelor. Rețeaua elastică și de reticulină, chiar și în stadiile avansate de supraviețuire, prezintă doar leziuni minime, caracterizate printr-o ușoară fragmentare.

La nivelul plămînului, la animalele sacrificate la 4 luni, se constată destrucția elasticului alveolar și păstrarea elasticului vascular (figura 83).

La animalele sacrificate la 6 luni se constată destrucția totală a elasticului alveolar și păstrarea parțială cu diminuare și fragmentare a

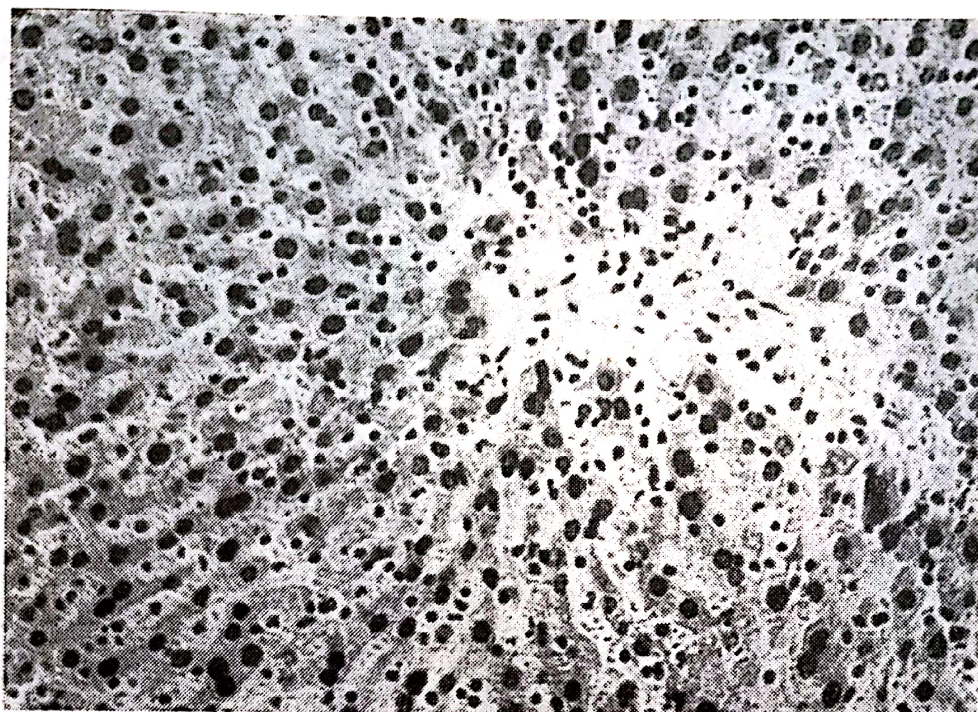


*Fig. 80.* — Lot d (6 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni 10×10. Explicația în text.

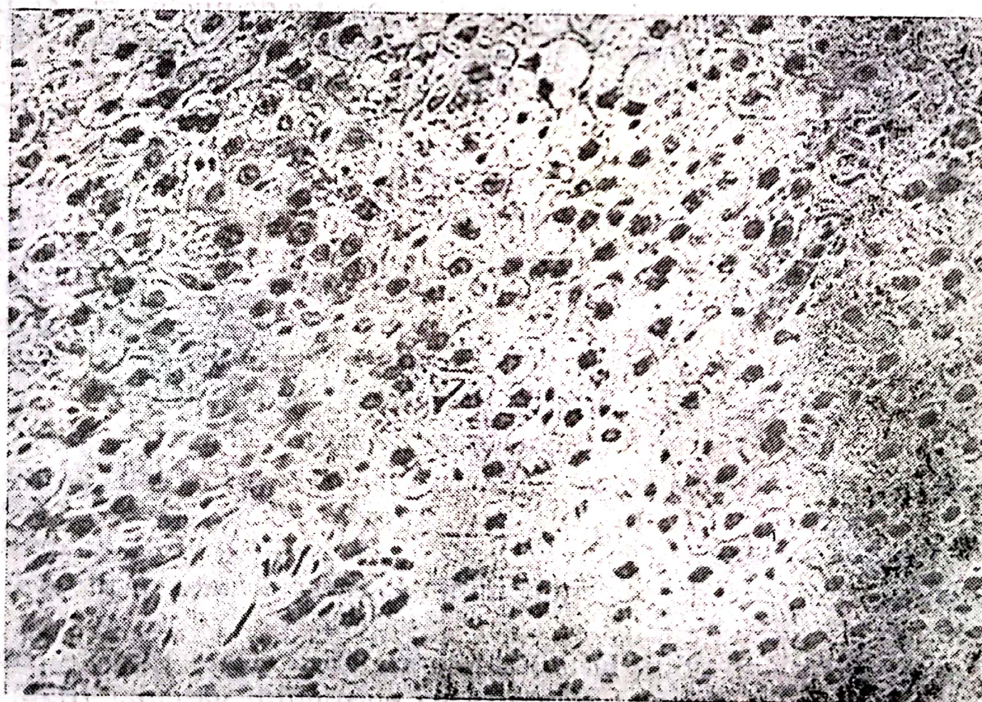


*Fig. 81.* — Lot d (6 luni). Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 82.* — Lot d (6 luni). Ficat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 83.* — Lot d (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

elasticului vascular (figura 84). Rețeaua reticulinică în plămîn este păstrată în limite aproape normale la animalele sacrificate la 6 luni ; menționăm, de asemenea, că în aceste cazuri nu avem de a face cu o sporire a fibrelor colagene.

La animalele decedate la 8 și 12 luni, rețeaua reticulinică apare fragmentată cu scăderea argentofiliei fibrilare și totodată preparatele microscopice relevă o sporire considerabilă a fibrelor colagene. Mucopolizaharidele în plămîn încep să diminue doar la animalele care au decedat după perioada de 8 luni.

Leziunile musculare nu apar decît la animalele sacrificate la 4 luni, și se caracterizează prin omogenizarea fibrelor, poliferare fibroasă interfasciculară, endotelită arteriolară (figura 85), iar limitanta elastică se remarcă a fi pe alocuri fragmentată (figura 86).

La nivelul cordului, leziunile apar doar la animalele sacrificate la 6 luni și sînt caracterizate prin exces de nuclei în endomizium, mici teritorii de necroză eozinofilă, omogenizarea pe alocuri a structurilor fibrilare (figura 87).

Elasticul miocardic apare liber, iar mucopolizaharidele sub aspect cantitativ și histotopografic se mențin în limite relativ normale.

Leziunile intestinale, caracterizate prin fibroza submucoasei, nu le constatăm decît sporadic la unele din animalele decedate peste perioada de 8 luni. Leziunile renale sînt, de asemenea, sporadice și nesemnificative, ele nepărînd decît în stadii tardive. Lamelele elastice ale aortei își păstrează dispoziția normală, neevidențiind decît foarte rar și inconstant ușoare fragmentări.

### e) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU ORHIECTOMIE

S-a lucrat pe un lot de 35 șobolani masculi, cărora, prealabil administrării beta-amino-propionitrilului, li s-a efectuat orhidectomia bilaterală. Greutatea șobolanilor a fost aceeași ca și în cazul modelelor precedente, avîndu-se în vedere disreactivitatea existentă la vîrstele tinere și înaintate.

Orhiectomia s-a efectuat după următoarea tehnică (422).

S-a utilizat atît orhiectomia pe scară scrotală cît și cea pe cale abdominală.

Pe cale scrotală s-a efectuat o incizie scrotală mediană prin care sînt abordate ambele burse care apoi sînt deschise prin incizii ale vaginalelor respective.

Gonada este exteriorizată, se pune un fir în jurul funiculului spermatic care este apoi secționat. Dacă orificiul inghinal este larg, se poate sutura pentru preîntîmpinarea unei ocluzii a anselor intestinale. După extirparea ambelor testicule se face sutura inciziei scrotale, cu grijă de a nu trece firul prea aproape de rect și anus.

Am folosit și castrarea pe cale abdominală, efectuînd inițial o incizie abdominală, longitudinală, mediană, suprapubiană. Comprimînd bursele, împingem testiculele în abdomen. Se face ligatura și secțiunea funiculului spermatic, după care se realizează sutura peretelui abdominal.

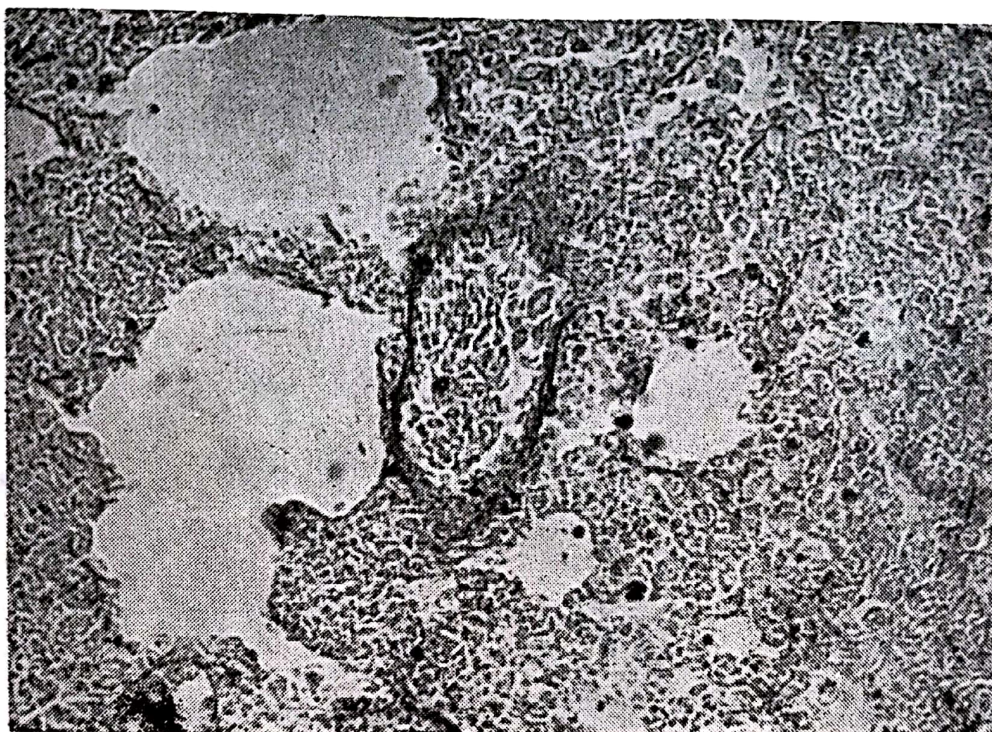


*Fig. 84.* — Lot d (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicație în text.



*Fig. 85.* — Lot d (4 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicație în text.

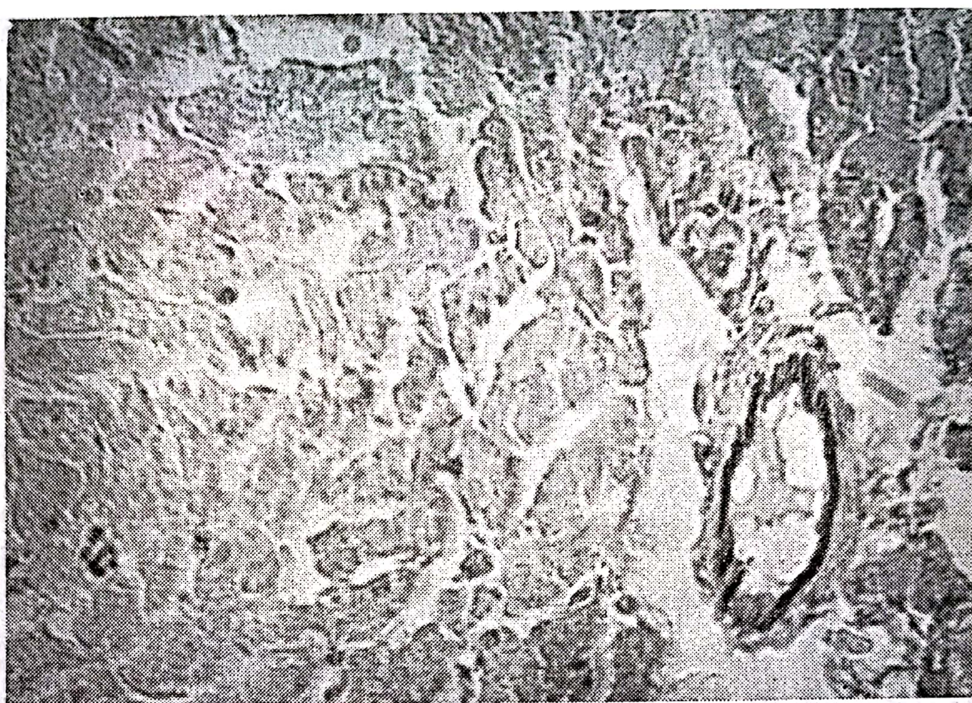


*Fig. 86.* — Lot d (4 luni). Mușchi striat. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

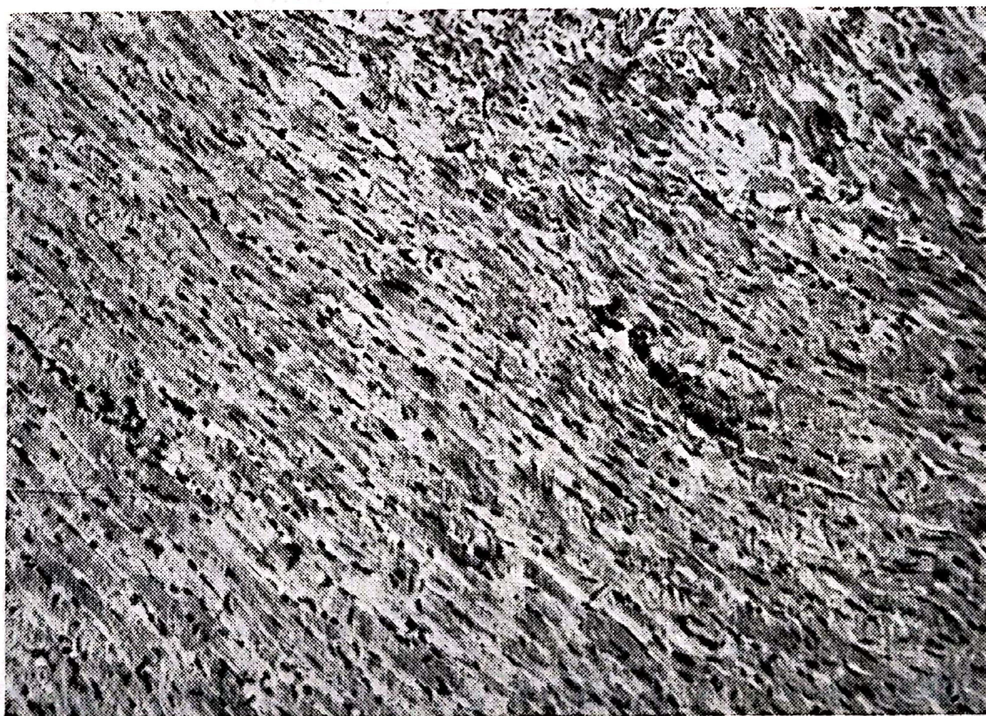


*Fig. 87.* — Lot d (6 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

Animalele au fost sacrificate la aceleaşi intervale de timp cu corectivul că nu au supravieţuit decît maximum pînă la 6 luni. Prelucrarea histologică s-a efectuat în acelaşi mod.

Dinamica evoluţiei leziunilor tegumentare relevă următoarele aspecte: primele leziuni apar la animalele sacrificate după 3 luni. Se constată dermul papilar aproape total dispărut, fibrele colagene relativ groase, sau conglomerate înlocuiesc şi lărgesc dermul superficial mijlociu, în care constatăm şi existenţa unui edem moderat (figura 88).

În dermul profund, se constată proliferări conjunctive, iar fibrele musculare apar omogenizate, degenerate granular pe alocuri, iar arteriolele prezintă descuamări ale intimei, păstrîndu-şi însă aspectul structural cvasi-normal (figura 89).

Substanţele PAS pozitive apar diminuate într-un grad foarte accentuat (figura 90).

Fibrele elastice, la 3 luni, apar fragmentate şi diminuate într-un grad foarte marcat (figura 91).

La animalele sacrificate la 4 luni se constată (figura 92), atrofia epidermului cu condensarea în derm a fibrelor colagene iar formaţiile glandulare din dermul superficial şi mijlociu sînt înconjurate de infiltrate limfopoliblastice simţitor mai abundente, decît cele din hipoderm şi stratul muscular. Musculatura dermică şi hipodermică apare cu leziuni marcate de distrofie şi fragmentată de proliferările fibroase colagene.

Coloraţia pentru elastic, arată destrucţia aproape totală a acestei componente fibrilare (figura 93). Coloraţia Gomori arată condensarea fibrelor reticulinice cu scăderea într-un grad destul de accentuat a argentofiliei (figura 94).

La animalele sacrificate la 6 luni, complexul lezional este de o gravitate extremă, multe dintre animale decedînd între 5 şi 6 luni. Se constată condensarea în placarde a fibrelor colagene cu dispoziţia PAS pozitivităţii şi leziuni distrofice în grad maxim a musculaturii dermohipodermice (figura 95).

Se constată, de asemenea, leziuni de endotelită arteriolară la nivelul vaselor situate în dermul profund ce îşi păstrează încă un grad redus de PAS pozitivitate (figura 96).

La nivelul ficatului, primele leziuni apar la animalele sacrificate la 3 luni. Desenul trabecular este mult accentuat din cauza unui material granular existent în capilare, fiind fagocitat de celulele Kupffer mult lărgite. Hepatocitele prezintă nuclei inegali ca formă şi coloraţie, cu tendinţă la cariopicnoză. Pe alocuri, apar leziuni necrotice (figura 97). Reţeaua elastică şi reticulinică este, în general păstrată, iar substanţele PAS pozitive prezente. La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile sînt mult mai grave. În spaţiile portale apar foarte multe histiolimfopoliblaste în asociere cu un edem interstiţial. Aceleaşi infiltrate se prelungesc şi în stratul periferic lobular (V. Babeş), dar uneori şi către spaţiul pericentrolobular. Elementele kupfferiene uneori apar plasmodiale prin suprapunere de nuclei (figura 98).

Reţeaua reticulinică şi cea elastică în acest stadiu apar total fragmentate, iar mucopolizaharidele sensibil diminuate. La nivelul plămînului, primele leziuni ale elasticului apar la 3 luni (figura 99) pentru ca



*Fig. 88.* — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

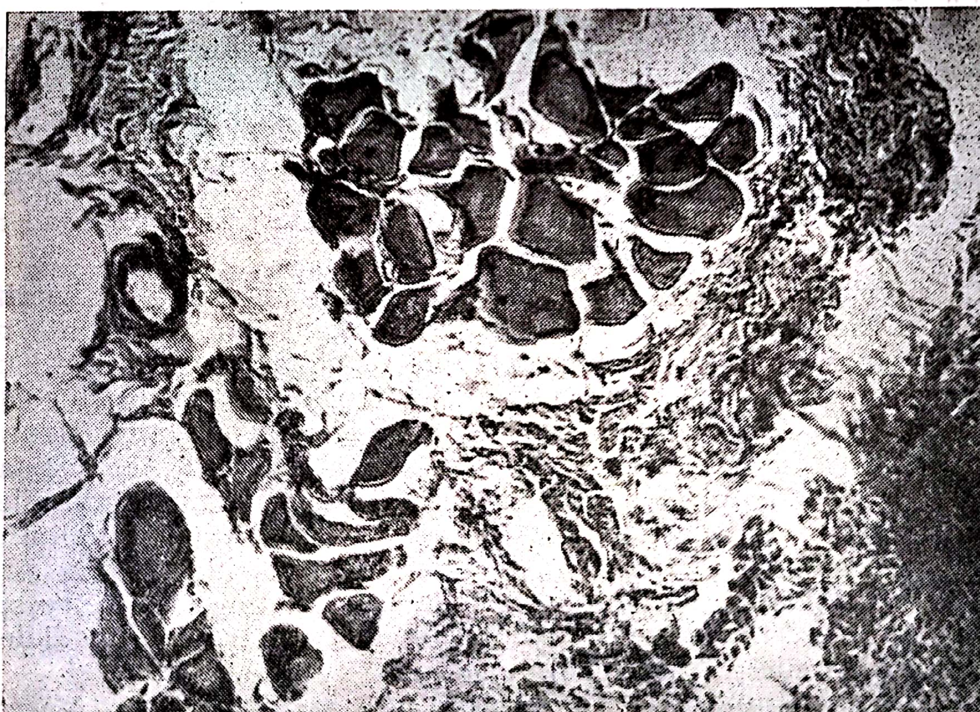


*Fig. 89.* — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

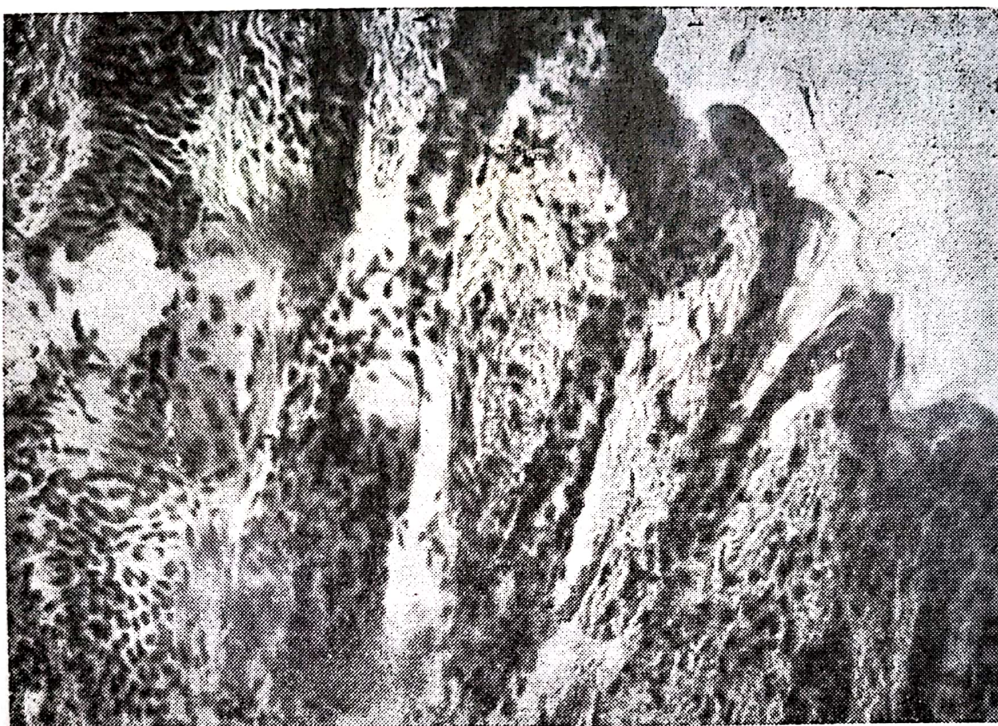


*Fig. 90.* — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

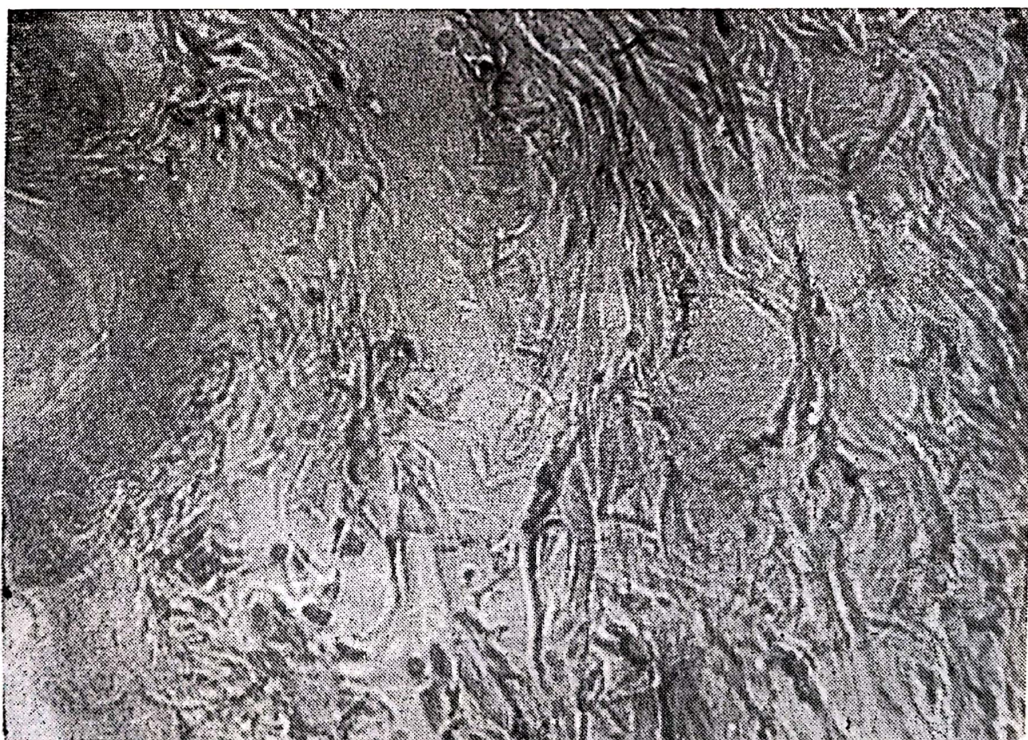


*Fig. 91.* — Lot e (3 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni. Explicația în text. 10×10.

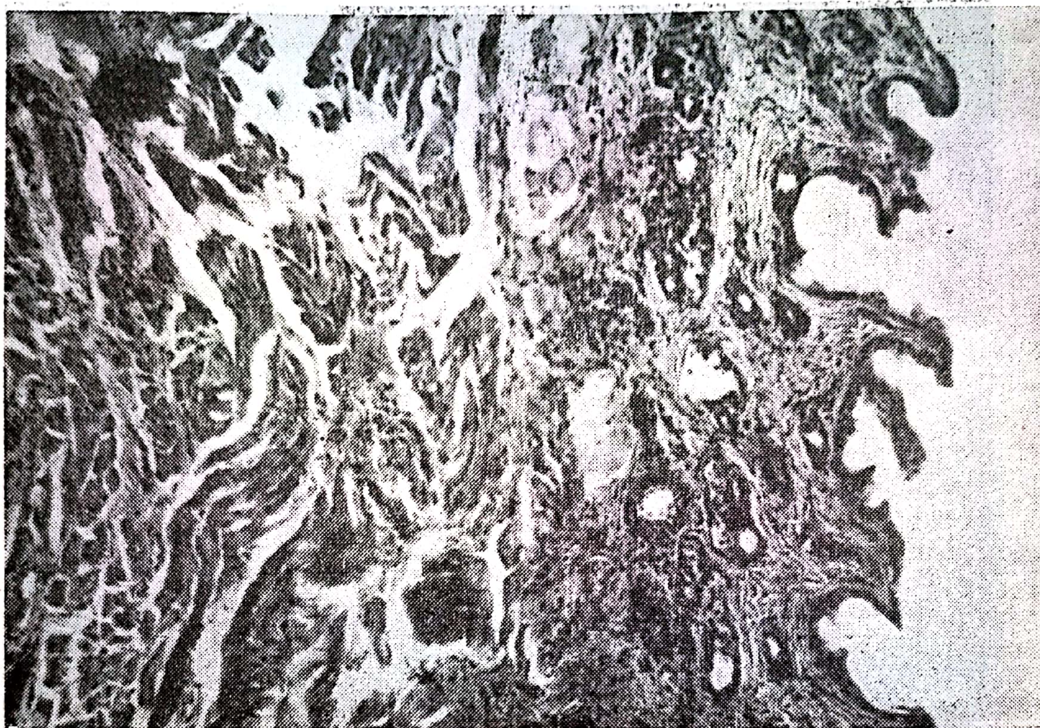


*Fig. 92.* — Lot e (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni. Explicația în text. 10×10.



*Fig. 93.* — Lot e (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 94.* — Lot e (4 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

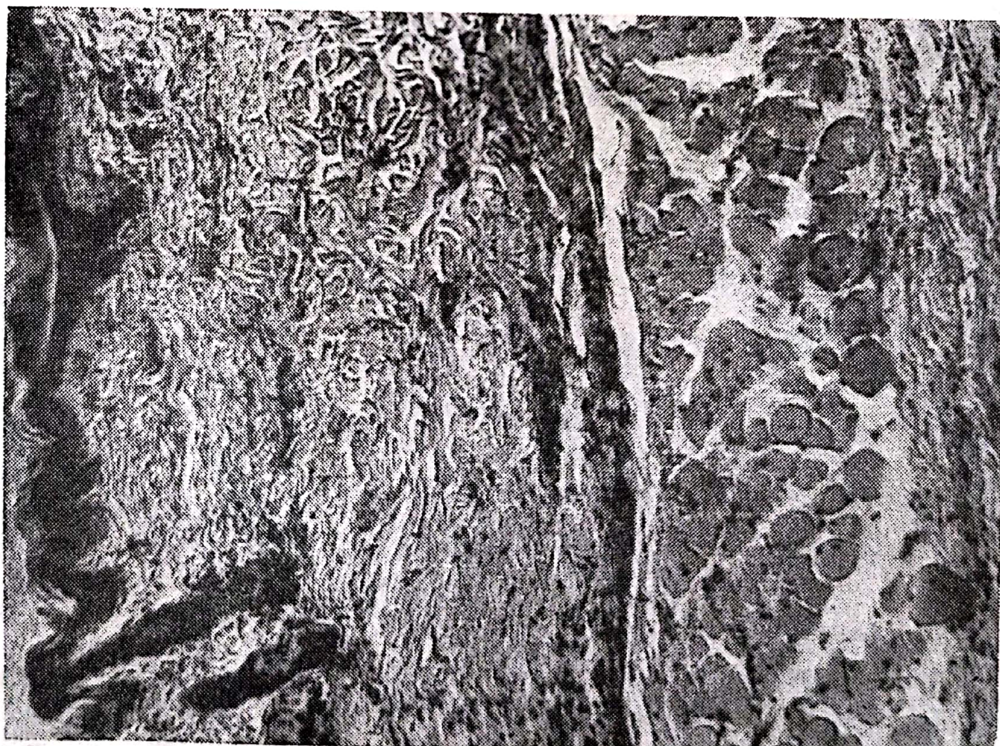


*Fig. 95.* — Lot e (6 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni. Explicația în text.



*Fig. 96.* — Lot e (6 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.



*Fig. 97.* — Lot e (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

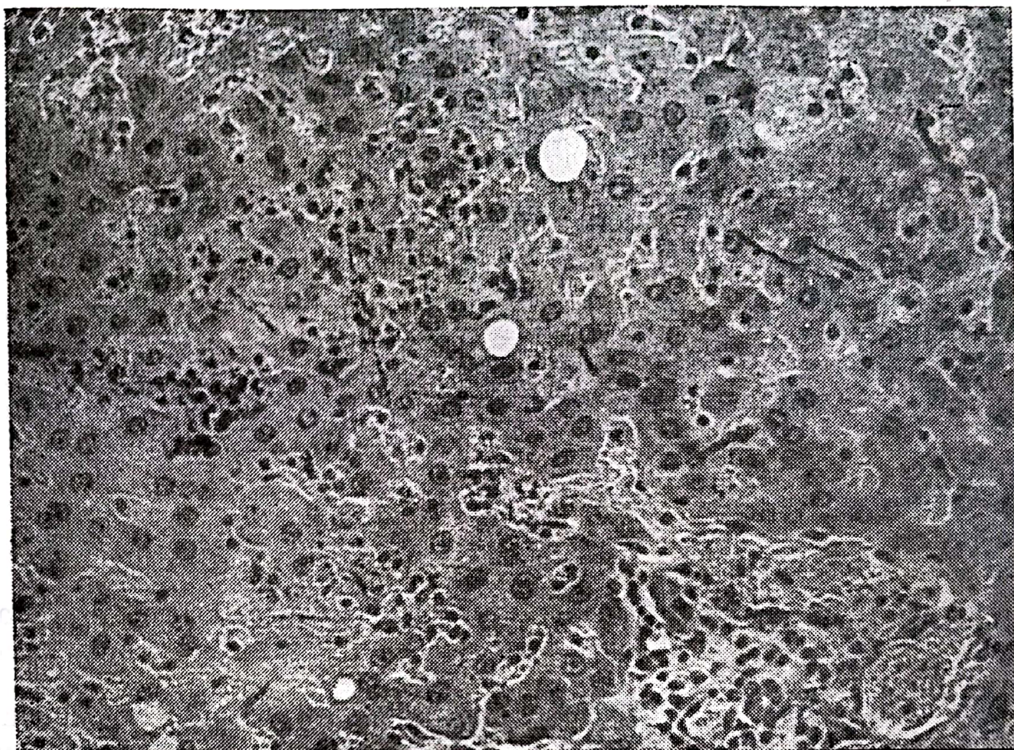


*Fig. 98.* — Lot e (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 99.* — Lot e (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

la 4 luni, atît elasticul alveolar cît și cel vascular să fie fragmentate și diminuate (figura 100).

Leziunile musculare apar într-un stadiu precoce (la animalele sacrificate la două luni). Se constată omogenizarea structurală, degenerescența granulară, infiltrate histiolimfopoliblastice și prezența unor fenomene de endotelită arteriolară (figura 101). La animalele sacrificate la 3 luni, modificările degenerative ale fibrei musculare sînt deosebit de evidente, și însoțite și de descuamări masive ale intimei arteriolare (figura 102). Elasticul muscular apare diminuat și fragmentat într-un grad extrem de avansat.

La nivelul miocardului se constată inegalitatea fibrelor musculare, cu omogenizare parțială, însoțită de stază capilară, arteriolele prezentînd endoteliul omogenizat iar în jurul lor existînd un infiltrat celular format îndeosebi din histiocite (figura 103).

Mucopolizaharidele lipsesc în anumite sectoare ale musculaturii, rămînînd bine reprezentate în pereții arteriolari, ce prezintă în jur uneori și mastocite (figura 104).

De asemenea, remarcăm că, la animalele sacrificate la 4 luni, elasticul miocardic este diminuat și pe alocuri fragmentat îndeosebi la nivelul vaselor (figura 105).

Remarcăm faptul că rețeaua reticulinică și mucopolizaharidele își păstrează dispoziția cvasi-normală în miocard chiar și la animalele sacrificate la 6 luni sau decedate între 5 și 6 luni. La nivelul rinichiului, apar leziuni de nefroză de gradul X, la animalele sacrificate la 4 luni și, de asemenea, în unele situații se constată prezența sporită a fibrelor colagene. Mucopolizaharidele sînt, în general, diminuate.

La nivelul splinei se constată o hiperplazie de tip limfoid cu păstrarea rețelei elastice.

La nivelul intestinului, la animalele sacrificate la 4 luni, se constată că stratul profund al mucoasei este aproape lipsit de populație limfocitară iar submucoasa este intens fibrozată, în absența oricărui infiltrat celular. Structurile argentafine se concentrează la limita dintre mucoasă și submucoasă prezentînd îngroșări marcate (fig. 106).

La nivelul aortei, la animalele sacrificate încă de la 4 luni se constată disocierea și fragmentarea parțială a lamelelor elastice.

### e) REALIZAREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU TIROIDECTOMIE

S-a lucrat pe un lot de 35 șobolani, dintre care 20 masculi și 15 femele, cărora, prealabil, cu o săptămînă înaintea administrării beta-amino-propionitrilului li s-a efectuat tiroidectomia totală. Greutatea șobolanilor a fost aceeași ca și în cazul modelelor precedente.

Tiroidectomia s-a realizat după următoarea tehnică (422) :

Avînd în vedere posibila tetanie paratireoprivă ce poate apare consecutiv unei greșeli de tehnică operatorie cauzate și de strînsa vecinătate între tiroidă și paratiroide, existentă la șobolan, am administrat premergător cu o săptămînă operației și timp de 7 zile postoperator lactat de calciu soluție 1% în alimentație.

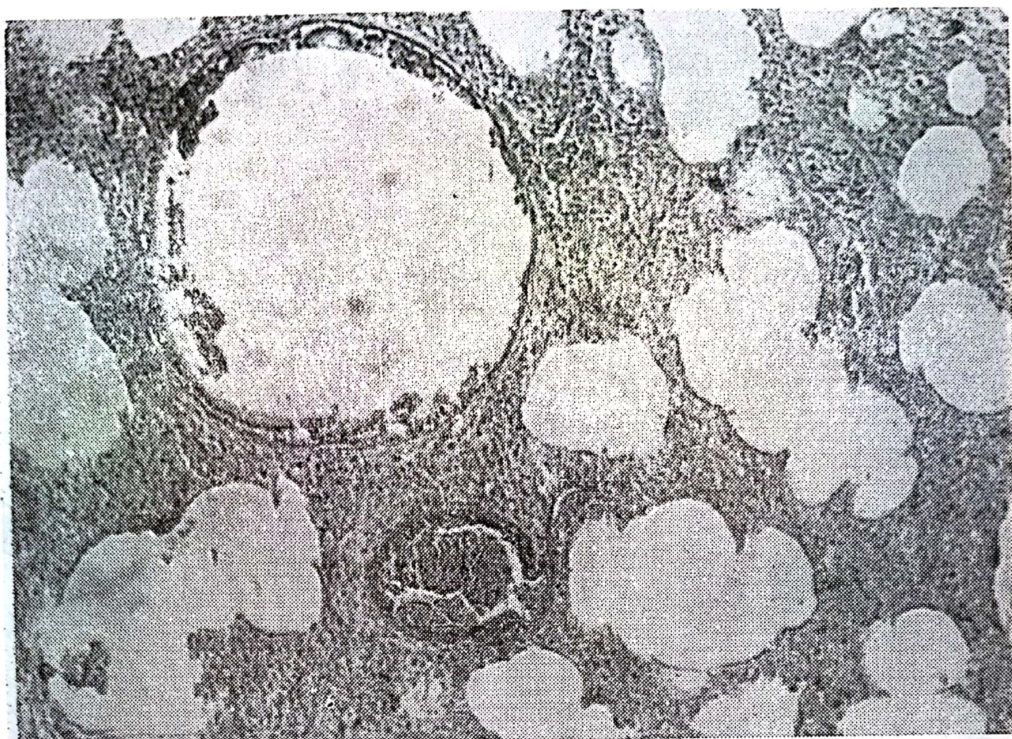


*Fig. 100.* — Lot e (4 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

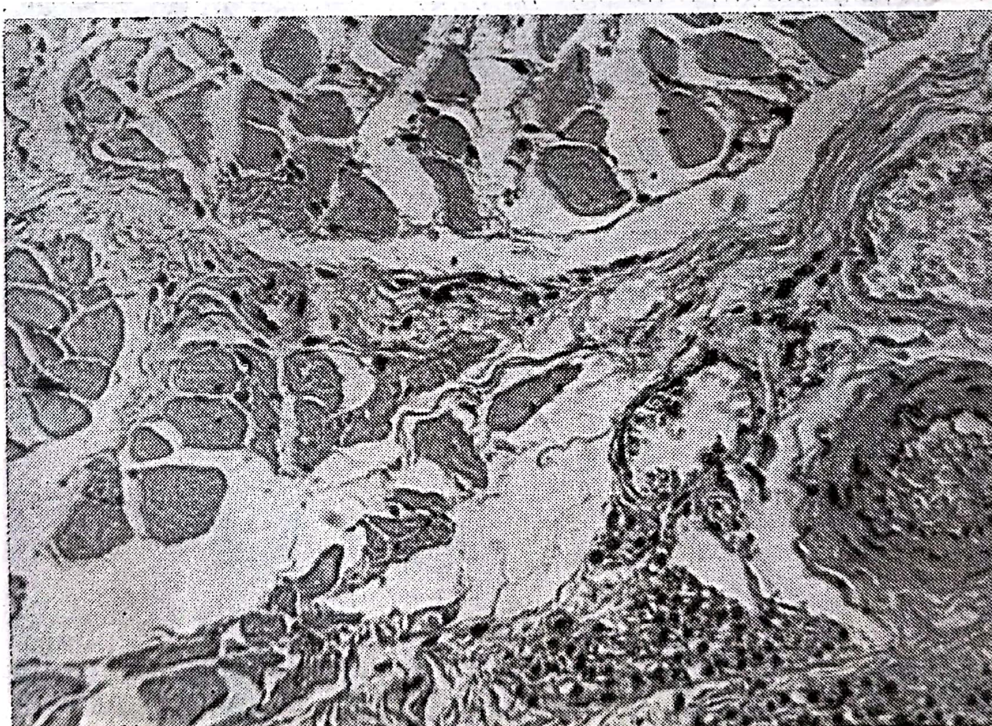


*Fig. 101.* — Lot e (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 102.* — Lot e (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 103.* — Lot e (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

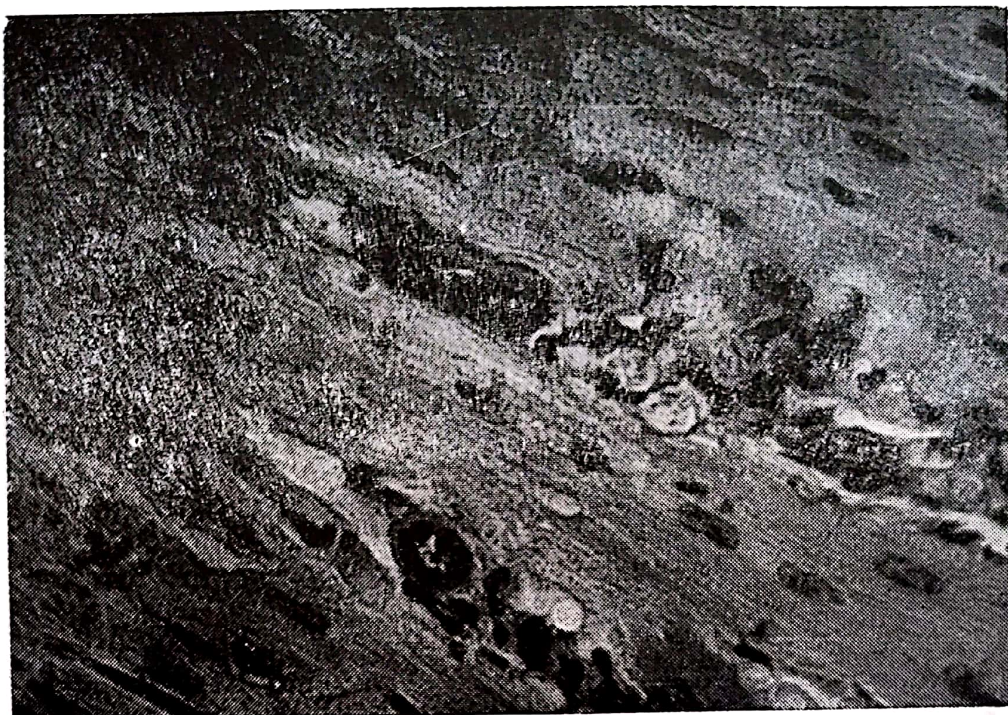


*Fig. 104.* — Lot e (3 luni). Miocard. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 105.* — Lot e (4 luni). Miocard. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

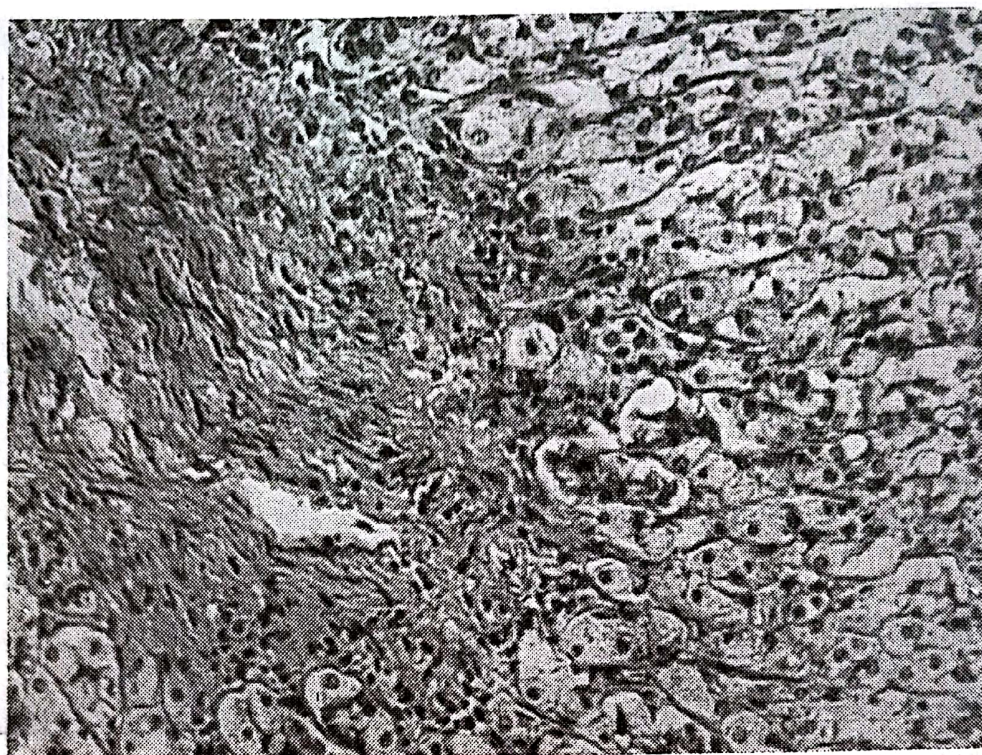


*Fig. 106.* — Lot e (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

Pentru realizarea operației, am utilizat narcoză cu eter așezînd apoi animalul în decubit dorsal cu capul în extensie și maxilarul fixat cu o bandă de cauciuc, sub regiunea bucală punîndu-se un mic sul de tifon ce realizează o proeminare a regiunii cervicale. Se face incizia tegumentului pe o lungime de 2,5 cm, coborînd de la nivelul unghiului mandibulei. Raportată la cartilajul tiroid palpat în prealabil, incizia trebuie să depășească, echidistant acest reper. În aria delimitată superior de mușchii submaxilari și inferiori de mușchii sterno-hioidieni apare planul muscular sterno-tiroidian, care acoperă anterior traheea. Disocierea planurilor musculare se face longitudinal median, paralel cu direcția fibrelor musculare. Cele două porțiuni musculare, sînt luate în depărtător. Este degajat în completare și mușchiul sterno-tiroidian. Apare, evident, axul laringo-traheal, istmul tiroidian și lateral, lobii tiroidieni ovoizi acoperiți de fîșia musculară subțire. Și acest mușchi este decolat de tiroidă și depărtat cranial. Evidențierea și ligatura arterelor tiroidiene superioare este recomandabil să constituie un timp bine individualizat ca preocupare, deoarece ea condiționează o bună hemostază preventivă.

Punerea în evidență a arterei se face fie pornind de la polul superior al lobului tiroidian respectiv, fie mergînd invers, dinspre artera carotidă externă spre glanda tiroidă. Pe sub fiecare arteră se trece un fir de ață, ce se ligaturează. Extirparea glandei tiroide poate începe fie prin ismectomie, fie prin degajarea întîi a unui lob și apoi, în continuare, a restului de parenchim tiroidian. Cu o pensă de glob ocular se prinde lobul drept din care se sculptează cu un bisturiu foarte fin

paratiroida aflată la polul superior, care este lăsată pe loc, sau este scoasă şi apoi reimplantată după ce s-a practicat tiroideotomia. Se secţionează artera tiroidiană superioară medial de ligatură şi apoi se decolează lobul şi în continuare istmul. Se continuă în mod similar şi pentru lobul stîng, extirpîndu-se astfel glanda în totalitate. În cursul decolării trebuie avut tot timpul grijă de a lăsa pe loc paratiroidele şi de a nu leza nervii recurenţi lipiţi de trahee. Închiderea plăgii se face în mod obişnuit.

Animalele din acest lot au fost sacrificate la aceleaşi intervale de timp, iar prelucrarea histologică s-a făcut în acelaşi mod ca şi în loturile precedente. Menţionăm faptul că în cadrul acestui lot, am avut supravieţuiri pînă la 12 luni.

În ce priveşte dinamica lezională tegumentară relevăm următoarele : primele leziuni se constată la lotul de animale sacrificat la 4 luni. Se evidenţiază atrofia epidermului, edem intens în cortionul papilar cu abundenţă de nuclei în fanere (figura 107), condensarea moderată a structurilor colagene cu prezenţa unei populaţii celulare polimorfe histiopoliblastice în dermul superficial şi profund (fig. 108). Reţeaua reticulinică este prezentă, evidenţiind o uşoară diminuare a argentofiliei fibrilare (fig. 109).

Coloraţia pentru elastic arată, la animalele sacrificate la 4 luni, păstrarea în limite cvasi-normale a acestei reţele fibrilare (figura 110).

Coloraţia pentru mucopolizaharide arată la lotul de animale sacrificat la 4 luni, păstrarea, în general, atît sub aspect cantitativ cît şi ca dispoziţie spaţial topografică a acestor compuşi în limite normale, relevîndu-se doar unele inegalităţi teritoriale, îndeosebi existînd o diminuare a lor în dermul profund (figura 111).

La animalele sacrificate la 6 luni, coloraţia V. G. indică o atrofie a epidermului cu condensarea în grad moderat a fibrelor colagene, uşoara diminuare a anexelor, existenţa de infiltrate limfopoliblastice în grad redus şi existenţa în hipoderm a unor procese incipiente de endotelită arteriolară (figura 112).

Coloraţia Gomori arată îngroşarea reţelei reticulinice cu diminuare moderată a argentofiliei fibrelor reticulare ce îşi păstrează dispoziţia spaţial topografică, îndeosebi în jurul fanerelor rămase intacte (figura 113).

Coloraţia pentru elastic indică la 6 luni doar o uşoară fragmentare şi diminuare a reţelei elastice. Mucopolizaharidele apar diminuate în dermul superficial şi profund, fiind prezente însă în pereţii arteriolelor care, în general, prezintă fenomene de endotelită. Remarcăm, de asemenea, că musculatura dermică şi hipodermică începe să prezinte leziuni degenerative, contestabile doar la loturile de animale sacrificate la 6 luni.

Aceste aspecte lezionale le găsim într-un grad mai marcat la animalele ce au decedat după intervalul de 6 luni, supravieţuirea lor maximă atingînd termenul de 12 luni.

Leziunile hepatice apar evidente la loturile sacrificate la 4 luni. Se constată în ficat o mare abundenţă de celule stelate hipertrofiate ce marchează o funcţie fagocitară realizată pe seama unor fine granule punctiforme. De asemenea, se remarcă prezenţa intumescenţei tulbure la nivelul unor hepatocite (figura 114). Reţeaua elastică şi reticulinică



*Fig. 107.* — Lot e (4 luni). Intestin. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

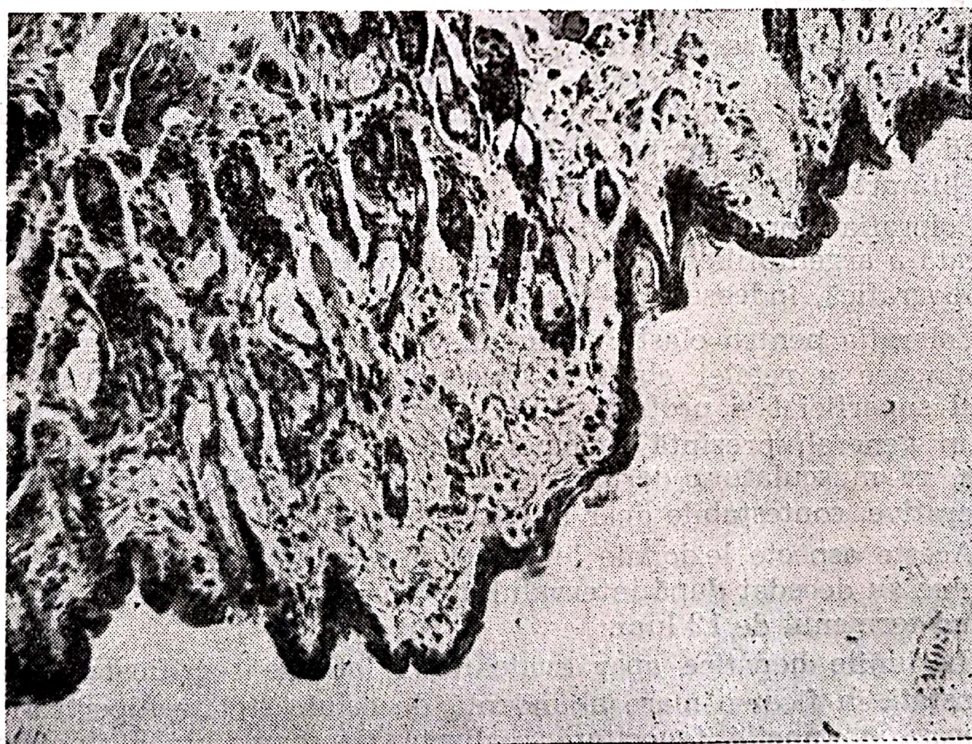


*Fig. 108.* — *Lot f* (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

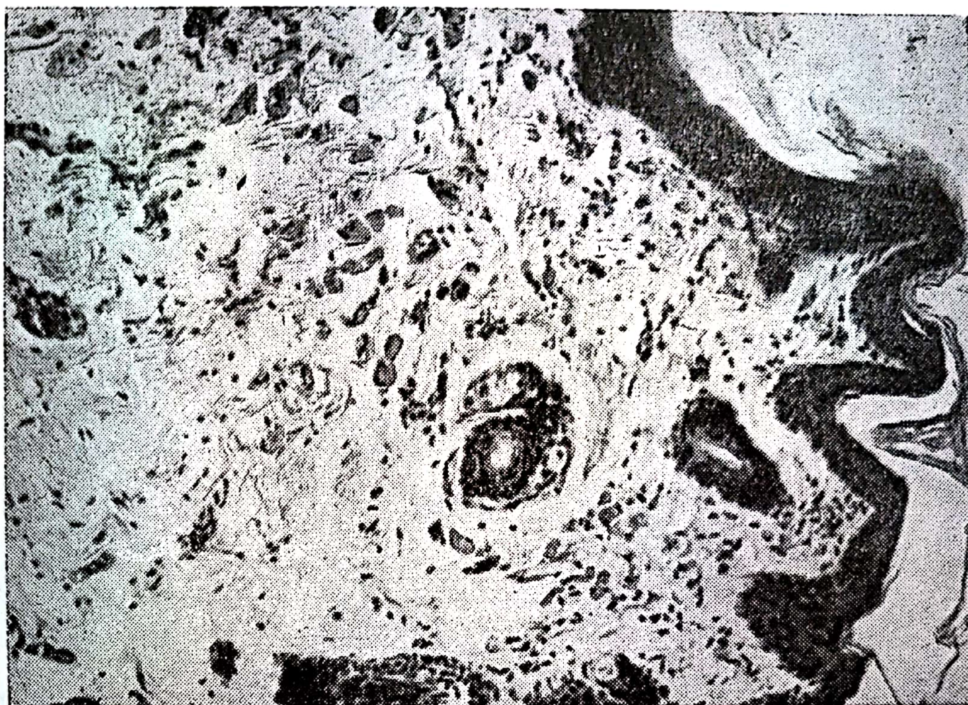


*Fig. 109.* — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

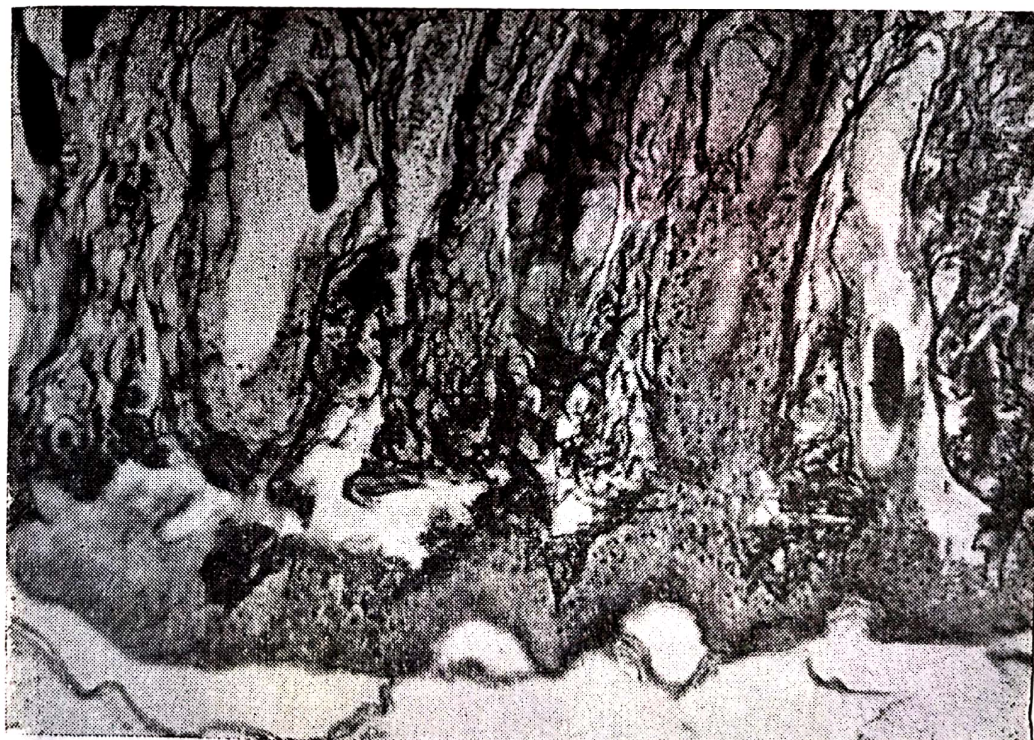


*Fig. 110.* — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

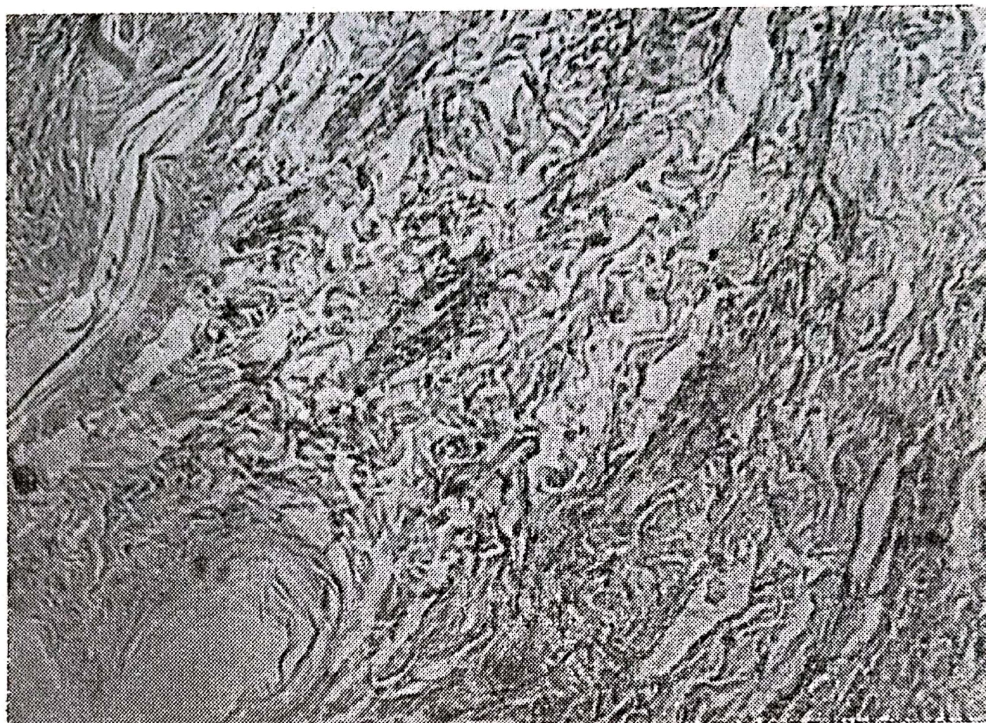


*Fig. 111.* — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

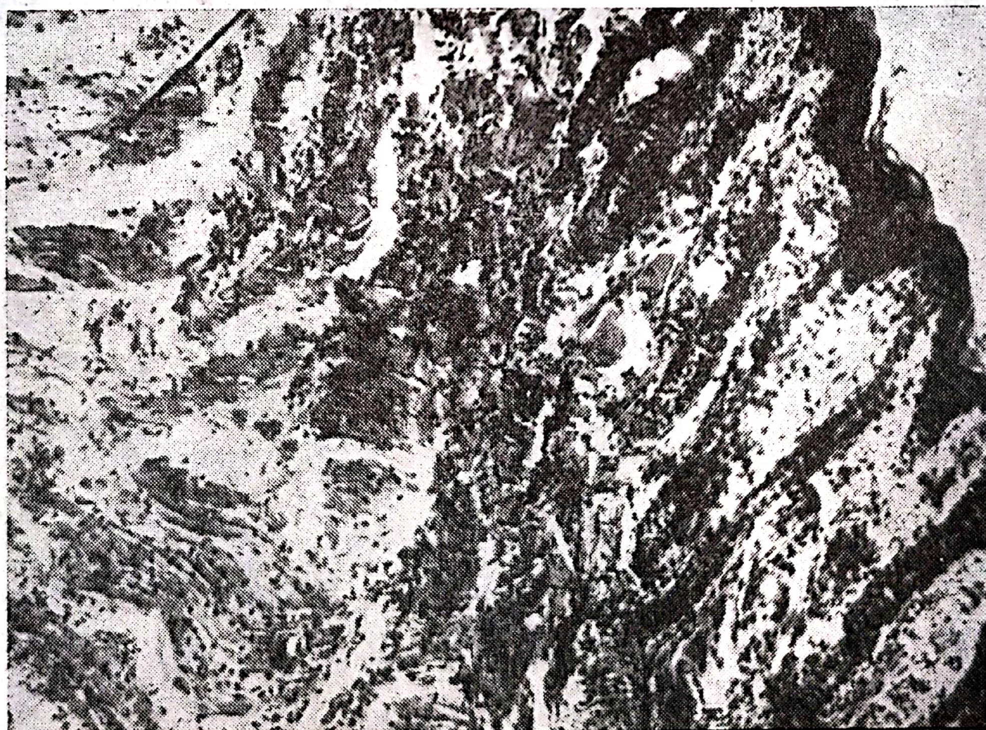


*Fig. 112.* — Lot f (4 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

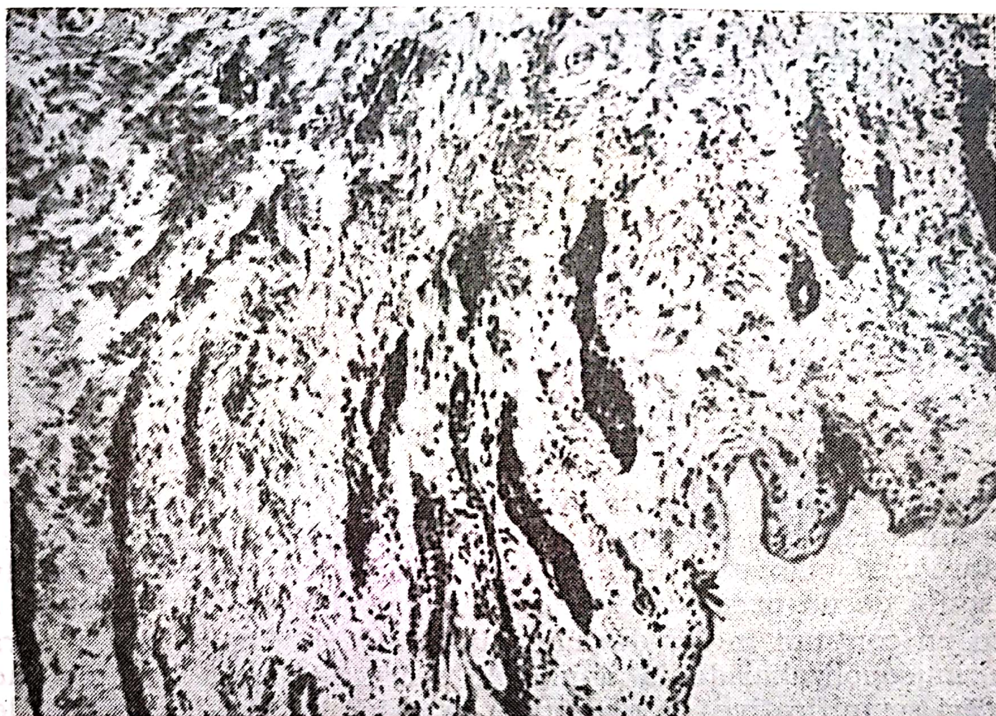


*Fig. 113.* — Lot f (6 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

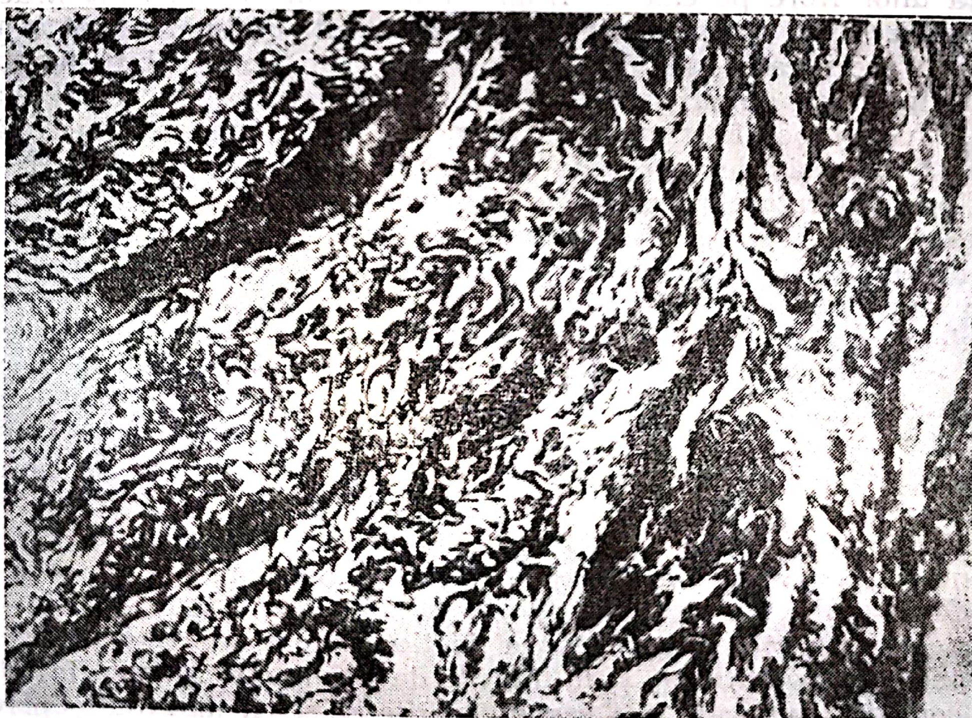


*Fig. 114.* — Lot f (6 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

cît și histoarhitectonica mucopolizaharidelor în acest stadiu se păstrează în limite normale.

La animalele sacrificate la 6 luni, la nivelul ficatului se constată excesul de elemente histiopoliblastice. Se observă detritus nuclear cu inegalități de volum, formă și colorabilitate. Se remarcă tendința la dezintegrare hepatocitară, unele dintre epitelii fiind denucleate și ajunse la un stadiu total dezorganizat. De asemenea, există zone de steatoză ajunse pînă în etapa de chisturi grase, și o hiperplazie a elementelor kupfferiene (figura 115). Rețeaua elastică este foarte fin diminuată iar rețeaua reticulinică afectată într-un grad mai marcat, este îngroșată și pe alocuri fragmentată. Mucopolizaharidele sînt ușor diminuate cantitativ și dispuse neomogen. La nivelul plămînului, leziunile devin evidente abia la 6 luni, cînd apare o ușoară fragmentare a rețelei elastice însoțită de hiperemie arterială, asociată cu edem periarterial și cu o populație polimorfă celulară în regiunile vecine (figura 116). În stadiile mai avansate, la animalele care au murit depășind perioada de 6 luni, se constată o afectare mai marcată a elasticului pulmonar, îndeosebi a celui alveolar, însoțită de un exces de elemente histiopoliblastice în interstiții, asociată cu un conținut intens descuamativ în alveole (figura 117). Colorația pentru mucopolizaharide la animalele sacrificate la 6 luni nu indică modificări semnificative, cu excepția diminuării lor într-un grad moderat în anumite zone, îndeosebi perivasculare. Colorațiile pentru fibrele colagene relevă modificări inconstante în sensul unei sporiri pe alocuri a elementelor fibrilare colagene. Rețeaua reticulinică la nivelul plămînului în stadiile tardive indică o diminuare a argentofiliei. Leziunile musculare se fac evidente la loturile sacrificate la 4 luni. Astfel, se observă prezența unor fibre pe cale de fragmentare și care au pierdut structura transversală, fiind omogenizate (figura 118). Într-un stadiu mai avansat la loturile sacrificate la 6 luni se observă cum unele fibre musculare par a fi înlocuite de un material slab structurat care prezintă vacuole inegale. Nucleii pot fi grupați ca elemente în continuare unul față de altul, dînd impresia de a precede o diviziune directă (figura 119). Numeroase fibre musculare prezintă un conținut granular PAS pozitiv fiind disociate de edem și relevînd procese de endotelită arteriolară cu prezența infiltrațiilor perivasculare (figura 120). Proliferarea colagenă este în grad moderat. Lezarea elasticului apare în stadiu incipient doar la animalele sacrificate la 6 luni, și se caracterizează prin diminuarea sa globală, ușoară fragmentare, structurile elastice arteriolare fiind conservate (figura 121). La nivelul rinichilor, leziunile apar abia la 6 luni, și se caracterizează printr-o hiperemie relativ marcată a glomerulilor, spațiul consulat se prezintă cu celule parietale hipertrofiate, iar nefronii relevă modificări nucleare pînă la cariopicnoză, îndeosebi în nefronul proximal și distal (figura 122). Elasticul renal apare diminuat global cu fragmentări la nivelul limitantei externe glomerulare. Nu se constată modificări semnificative privind substanța colagenă propriu-zisă. La nivelul splinei se remarcă o hiperplazie de tip limfoid, iar rețeaua elastică apare bine conservată chiar și la loturile de animale sacrificate la 6 luni. Nu se constată tulburări sub aspect cantitativ și ca distribuție privind compușii mucopolizaharidici. La nivelul cordului leziunile apar numai la animalele sacrificate la 6 luni. Complexul lezional relevă omogenizarea

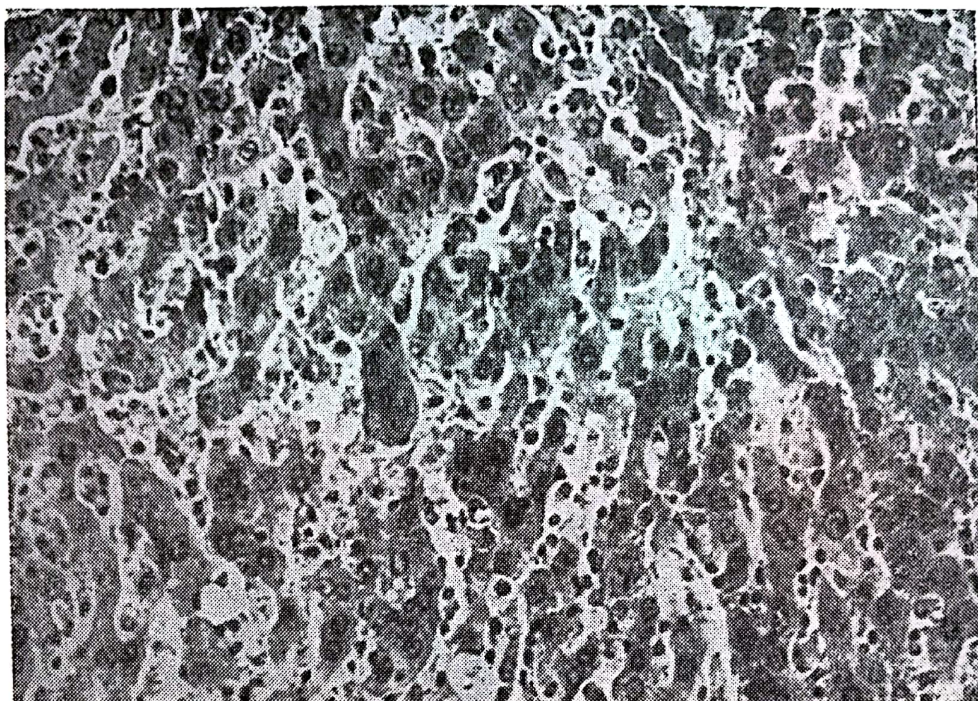


*Fig. 115.* — Lot f (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicație în text.

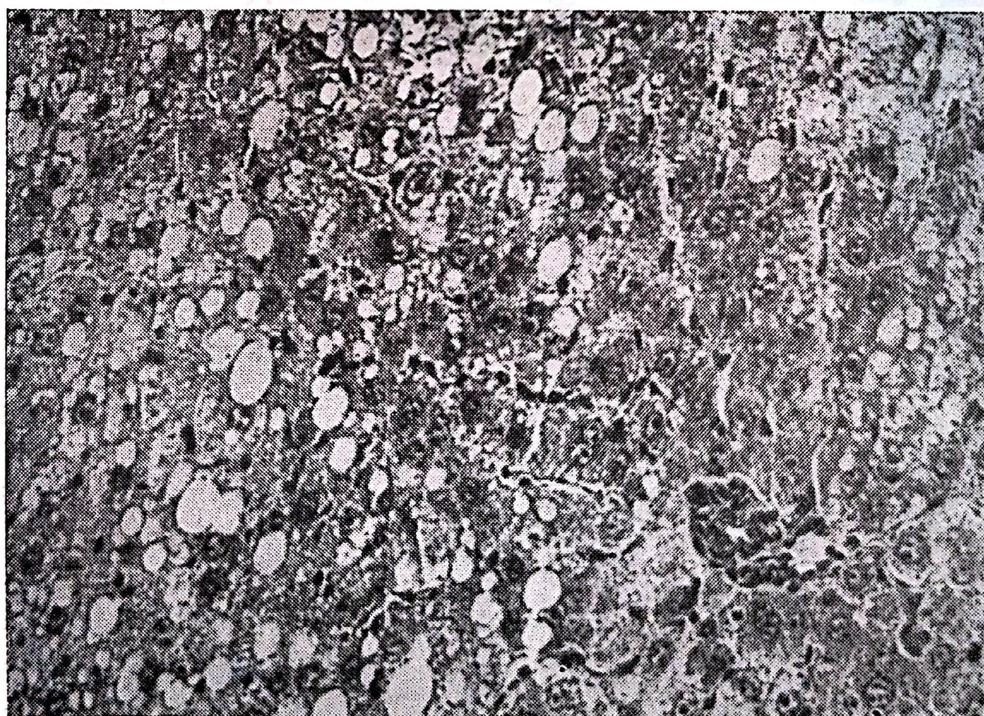


*Fig. 116.* — Lot f (6 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

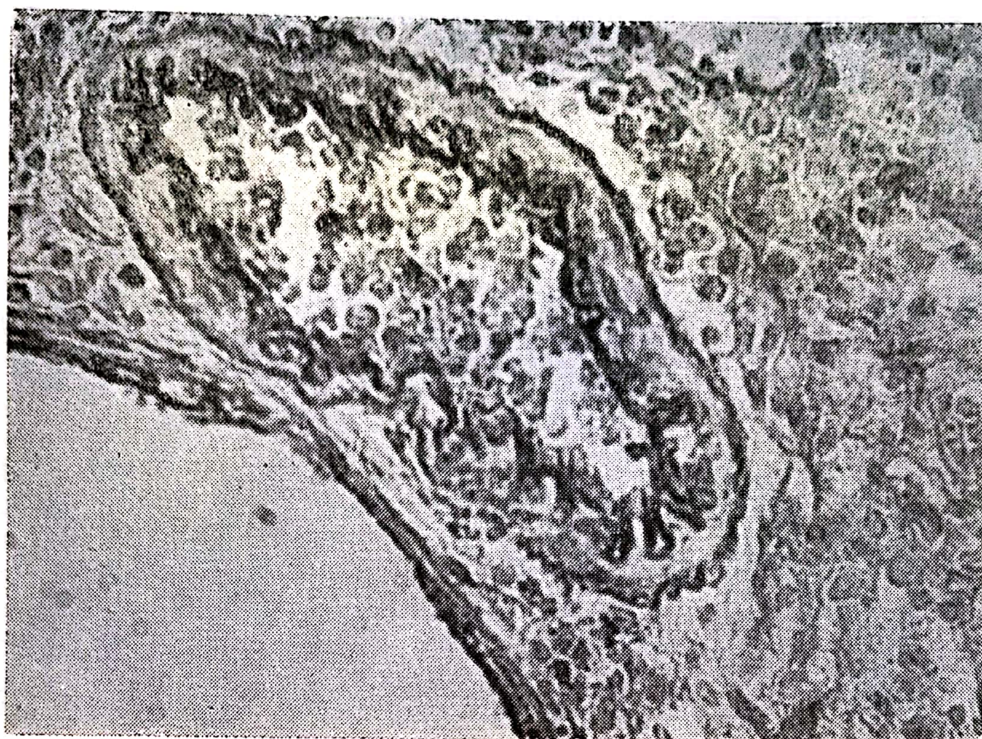
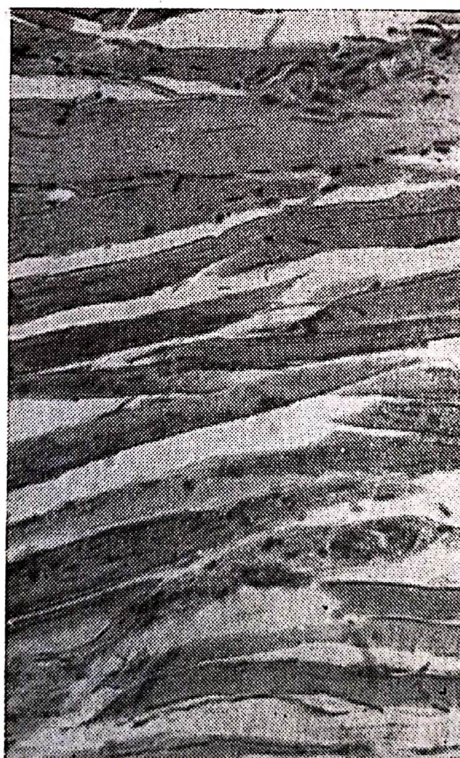


*Fig. 117.* — Lot f (6 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



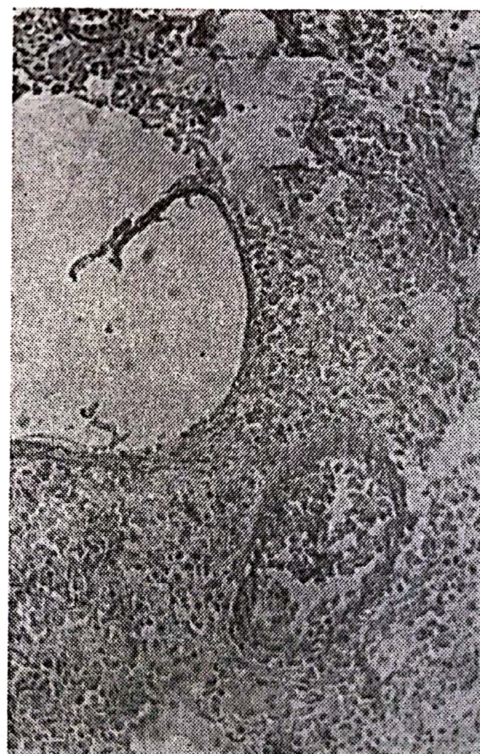


*Fig. 118.* — Lot f (peste 6 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 119.* — Lot f (4 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.



*Fig. 120.* — Lot f (6 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

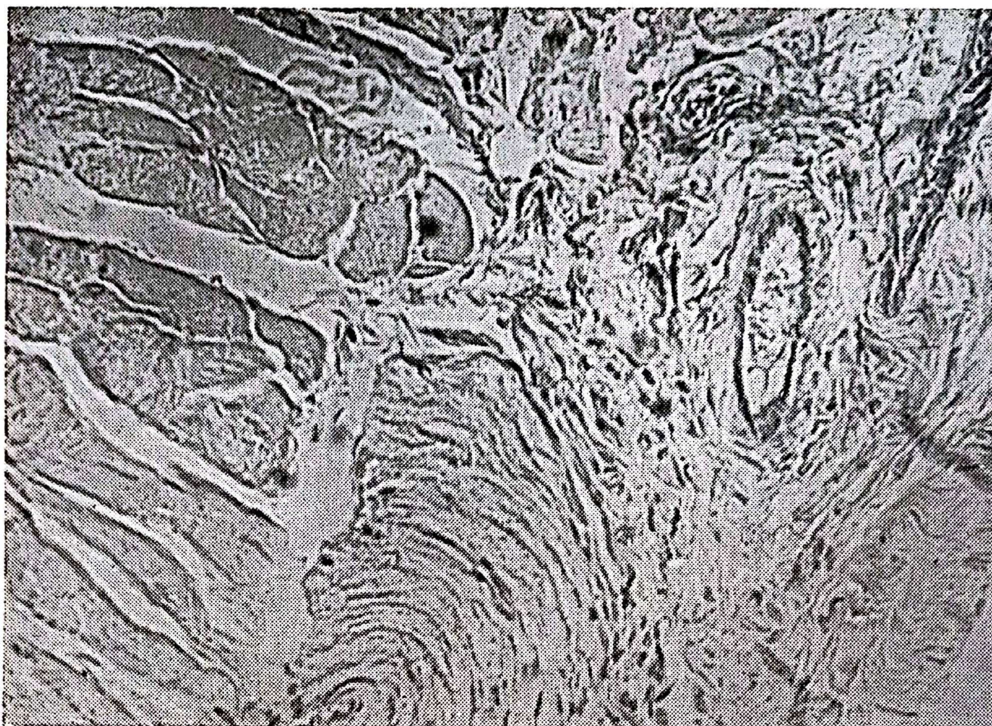


*Fig. 121.* — Lot f (6 luni). Muşchi striat. Coloraţie PAS, secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

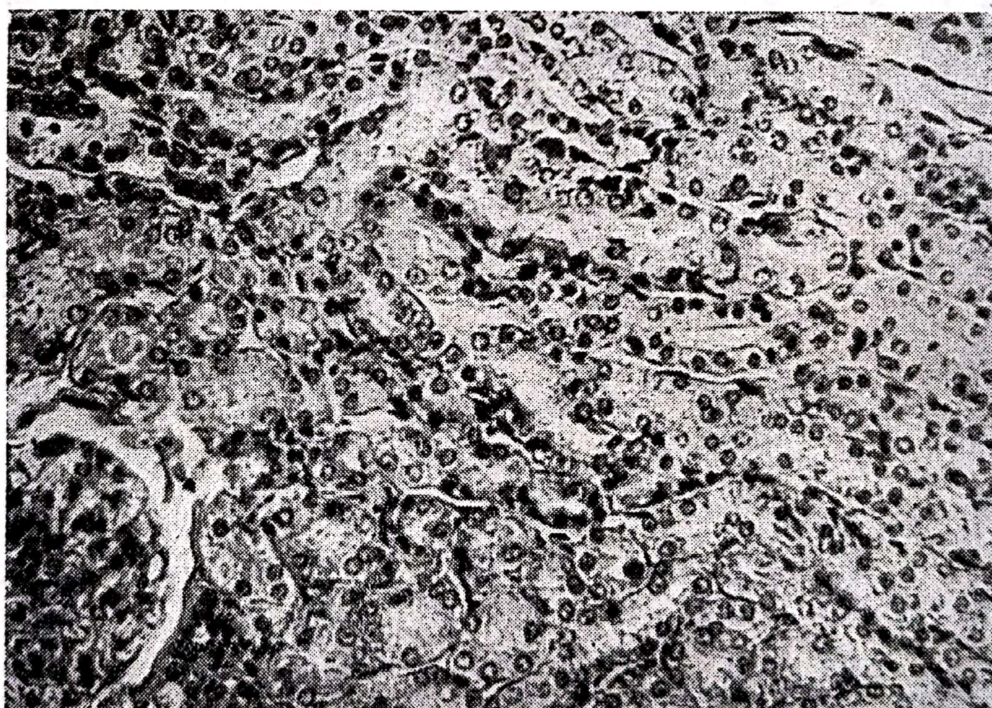


*Fig. 122.* — Lot f (6 luni). Muşchi striat. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni 10×20. Explicaţia în text.

pe alocuri a structurii fibrilare cu prezența de infiltrate interstițiale limfopoliblastice (figura 123), și prezența unor procese de endotelită arteriolară. Structurile elastice sînt relativ bine conservate (figura 124). Remarcăm, de asemenea, că rețeaua reticulinică este bine conservată iar mucopolizaharidele se găsesc sub aspect cantitativ și calitativ în limite normale, evidențiindu-se doar diminuarea lor la animalele care au decedat în intervalul cuprins între 6 și 12 luni. La nivelul aortei, la animalele care au decedat după intervalul de 6 luni se constată fragmentări moderate ale lamelelor elastice (figura 125). Leziunile intestinale se caracterizează prin apariția unei fibroze ce se evidențiază la animalele sacrificate la 6 luni.

### f) CONJUNCTIVOZĂ DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU STIMULARE IMUNĂ

S-a lucrat pe un lot de 35 șobolani repartizați după sex ca și în modelele precedente, cărora, odată cu începerea administrării beta-amino-propriomitrilului conform schemei menționate în modelele precedente, li s-a efectuat stimularea autoimună după următorul model :

S-a preparat un extract antigenic din piele de șobolan, pregătit prin 7 inoculări intra-musculare și 7 inoculări subcutanate, de cultură vie de streptococ beta-hemolitic grup C (patogen, izolat din angina acută streptococică de la om). Fragmentul de piele se prepară apoi prin depilarea perfectă a regiunii, aseptizarea riguroasă locală cu alcool prelevarea operatorie a fragmentului tegumentar corespunzător zonei de inoculare.

Acest fragment se secționează în fragmente din ce în ce mai mici, se mojarează prelungit în ser fiziologic, realizîndu-se diluția extractului cutanat în proporție aproximativă de 1 la 30—40, se introduce în flacoane de penicilină care sînt apoi sterilizate și păstrate la frigider. Din acest extract, concomitent cu administrarea beta-aminopropionitrilului se inoculează șobolanii cu cîte 1 ml la 2 zile interval, subcutanat, efectuîndu-se în total 20 de inoculări.

Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp, iar prelucrarea histologică s-a făcut în același mod ca și la loturile precedente. Menționăm că supraviețuirile nu au depășit perioada de 5—6 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare relevă următoarele aspecte : primele leziuni apar evidente la animalele sacrificate la interval de 3 luni. Se constată atrofia epidermului și diminuarea marcată a anexelor. De asemenea, există numeroase infiltrate inflamatorii în hipoderm. Țesutul conjunctiv apare condensat într-un grad destul de marcat (figura 126). Fibrele musculare arată tulburări distrofice pînă la dezorganizare. Pereții arteriolari sînt tumefiați, omogenizați, cu ștergerea deosebirilor din medie și cu un material fibrino-hematic conglomerat în lumen. Endoteliul absent în unele porțiuni (figura 127). Colorația V. G. indică în această perioadă fibroza accentuată a dermului cu dispariția dermului papilar și ușor edem (fig. 128). Colorația pentru elastic arată la nivelul dermului superficial diminuarea și fragmentarea rețelei elastice care se mai păstrează uneori îndeosebi în jurul anexelor (figura 129). Aceleași leziuni ale elasticului se constată și în dermul profund (figura 130). Colorația pentru



*Fig. 123.* — Lot f (6 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

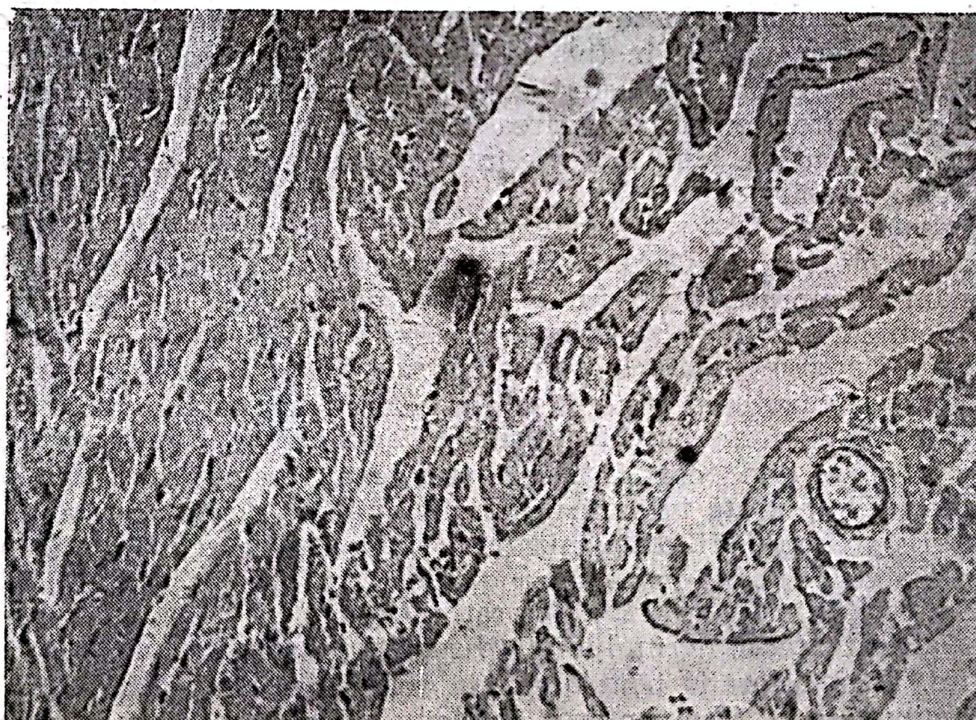


*Fig. 124.* — Lot f (6 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

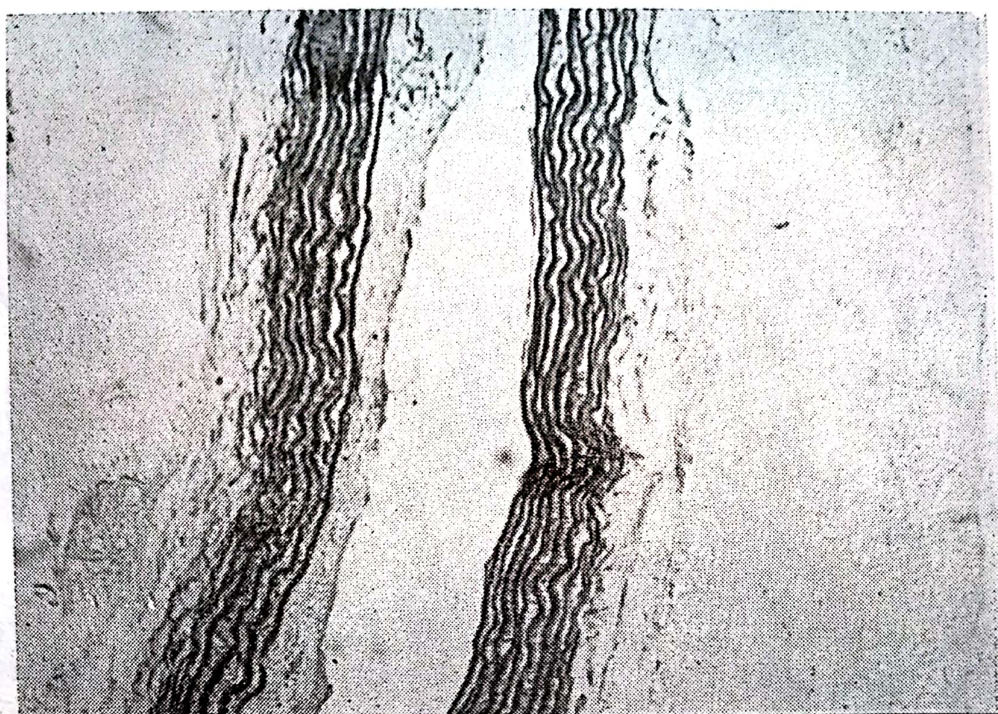


*Fig. 125.* — Lot f (6 luni). Miocard. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

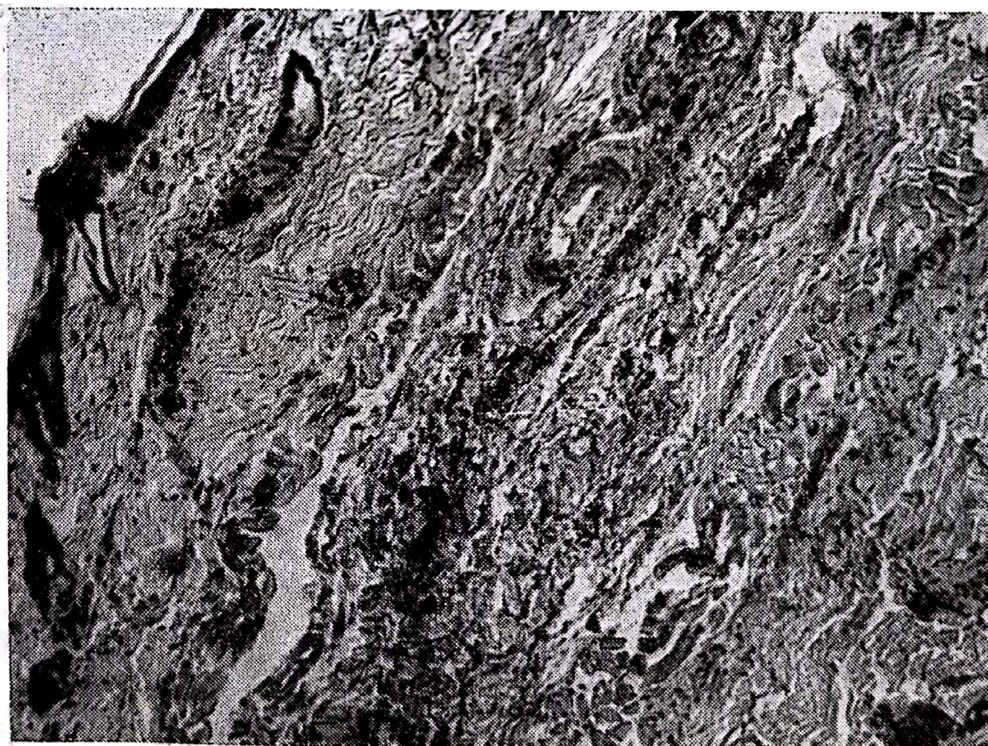


*Fig. 126.* — Lot f (peste 6 luni). Aortă. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

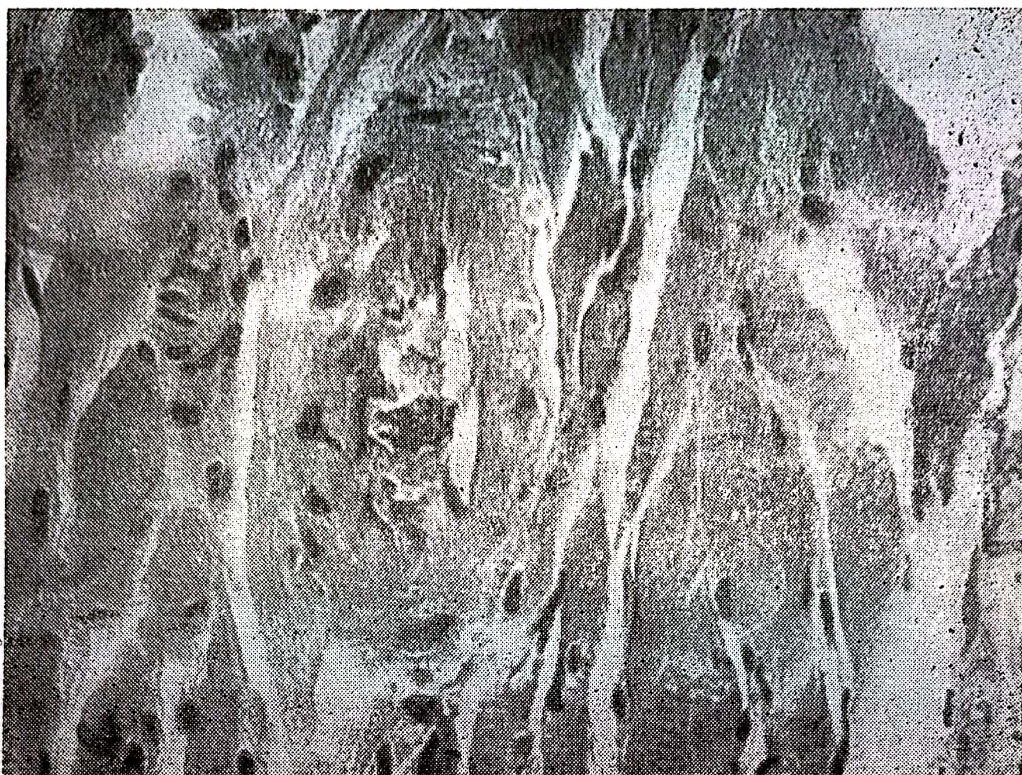


*Fig. 127.* — *Lot g* (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 128.* — Lot g (3 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



***Fig. 129.*** — Lot g (3 luni). Tegument. Coloraţie V. G., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.



***Fig. 130.*** — Lot g (3 luni). Tegument. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

mucopolizaharide indică scăderea globală a acestora la nivelul dermului superficial şi profund (figura 131). Cu toate acestea, la intervalul de 3 luni, la acest lot, în pereţii arteriolari se păstrează PAS pozitivitatea (figura 132). La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile sînt mult mai avansate. Epidermul este complet atrofic, cu dispariţia cvasi-integrală a anexelor. Fibroza dermului evidenţiată de coloraţia V. G. este mult accentuată, realizîndu-se veritabile placarde colagene. Musculatura din dermul profund şi hipoderm prezintă leziuni distrofice caracterizate prin omogenizarea structurilor şi degenerescenţe de tip tubular. Ţesutul adipos hipodermic este parţial înlocuit cu ţesut fibros. Se relevă prezenţa de numeroase infiltrate limfoplasmocitare. Mucopolizaharidele sînt diminuate, atît la nivelul epidermului superficial şi profund, cînd şi în straturile consecutive ale arteriolelor aferente tegumentului. Coloraţiile pentru elastic, evidenţiază dispariţia completă a acestei componente fibrilare în dermul superficial şi o foarte slabă reprezentare a sa în dermul profund (figura 133). La animalele care au decedat în intervalul cuprins între 4 şi 5 luni, termenul maxim de supravieţuire fiind de 5 luni, aceste leziuni sînt mult mai accentuate şi ceea ce trebuie relevat este prezenţa marcată a unei puternice reacţii histiocitare.

Leziunile hepatice apar într-o formă incipientă la animalele sacrificate la 2 luni. Se constată astfel o uşoară hiperemie, prezenţa de celule stelate, hiperplaziate sau hipertrofiate, existenţa de nuclei bigerminaţi, pe alocuri distrugeri nucleare şi în unele zone hepatocite fin vacuolare (figura 134).

La animalele sacrificate la 3 luni, se constată faptul că în capilarele hepatice apar materiale hepatice variate, celule stelate cu elemente fagocitate, nucleii hepatocitari sînt denşi hipercromi, iar pe alocuri îşi fac prezenţa chisturi grăsoase (figura 135). În ce priveşte reţeaua elastică şi reticulinică nu se constată decît uşoare fragmentări în acest stadiu. Mucopolizaharidele sînt uşor diminuate mai ales în spaţiile periportale. La animalele care au decedat în perioada cuprinsă între 4 şi 5 luni, leziunile sînt mai pronunţate, fiind necesar în acelaşi timp a remarca faptul că reţeaua reticulinică este îngroşată şi masiv fragmentată iar elasticul este diminuat sensibil. Mucopolizaharidele apar diminuate global, într-un grad relativ intens.

La nivelul plămînului, primele leziuni ale elasticului se observă la intervalul de 2 luni, cînd apar uşoare fragmentări ale elasticului alveolar, cu păstrarea în limite normale a elasticului vascular (fig. 136). La 2 luni se constată fragmentarea şi diminuarea accentuată a elasticului alveolar, cu fragmentarea uşoară a elasticului vascular (figura 137), pentru ca la 4 luni şi la animalele decedate între 4 şi 5 luni elasticul pulmonar să fie total compromis. Remarcăm, de asemenea, că la coloraţia Van Gieson, la animalele sacrificate la 4 luni se constată apariţia de fibre colagene într-un grad marcat şi existenţa septurilor alveolare îngroşate şi a unui aflux sporit de poliblaste (figura 138). La nivelul musculaturii leziunile apar încă de la lotul de animale sacrificate la 2 luni. Se constată omogenizarea structurilor, proliferarea fibroasă moderată, abundenţa infiltratelor interstiţiale de tip limfoid (figura 139). La animalele sacrificate la 3 luni, leziunile distrofice sînt mai avansate şi, în acelaşi timp, se



*Fig. 131.* — Lot g (4 luni). Tegument. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.



*Fig. 132.* — Lot g (3 luni). Tegument. Coloraţie PAS, secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.



*Fig. 133.* — Lotul g (3 luni). Arteriolă tegumentară. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×40. Explic. în text.

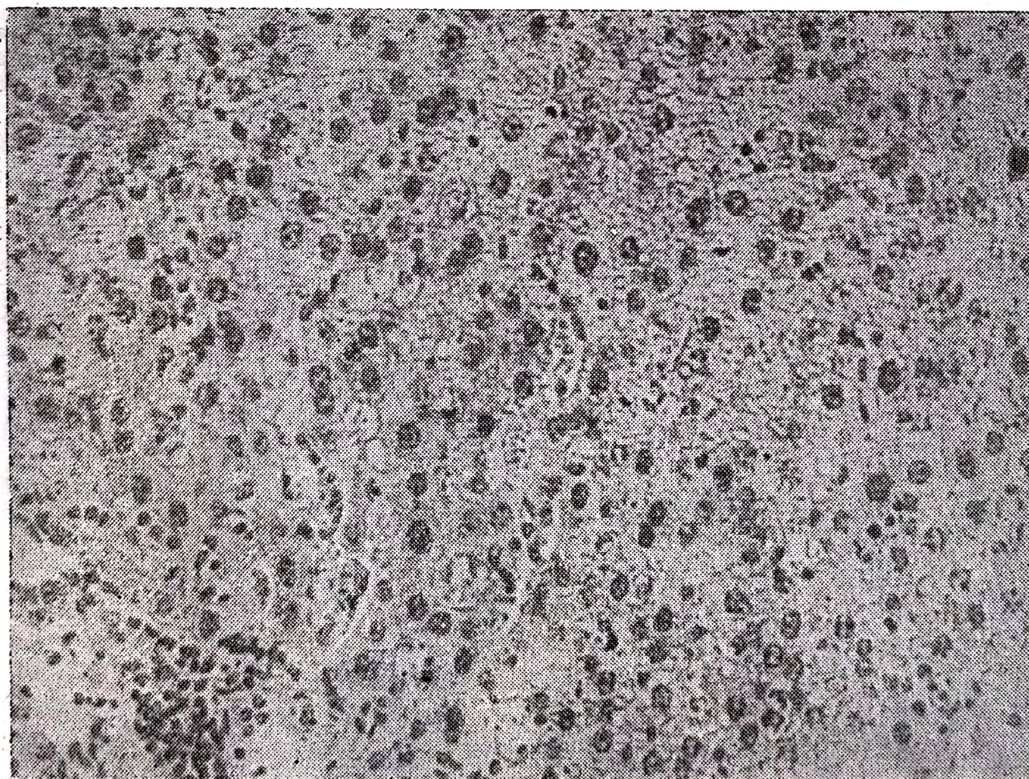


*Fig. 134.* — Lotul f (4 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 135.* — Lot g (2 luni). Ficat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

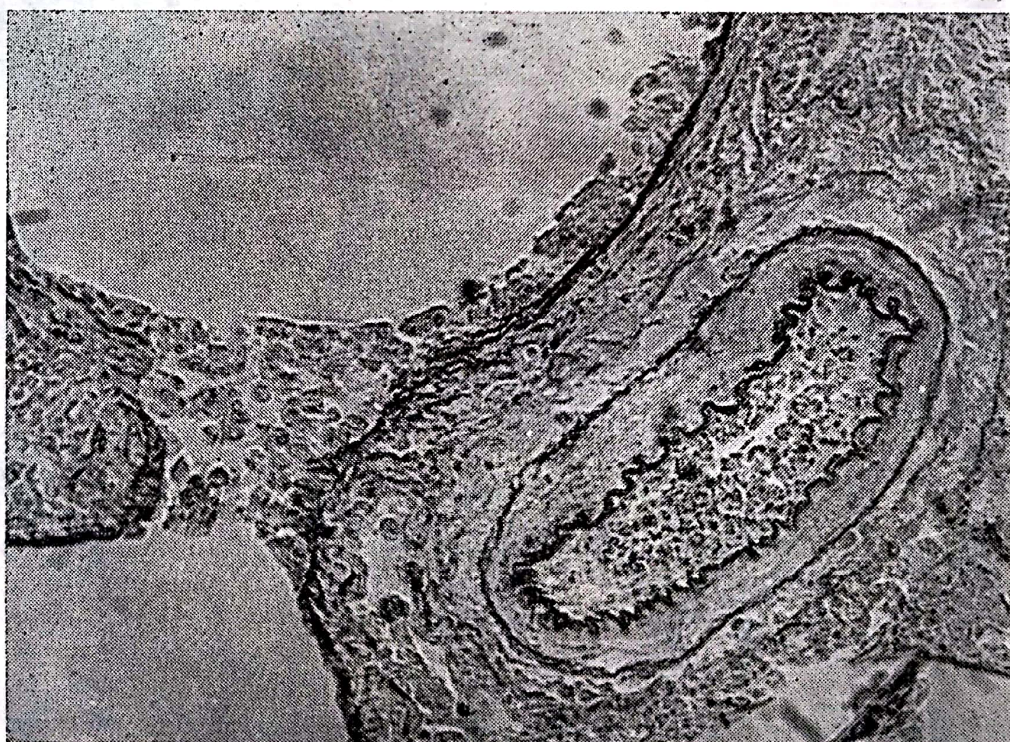


*Fig. 136.* — Lot. g (3 luni). Ficat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

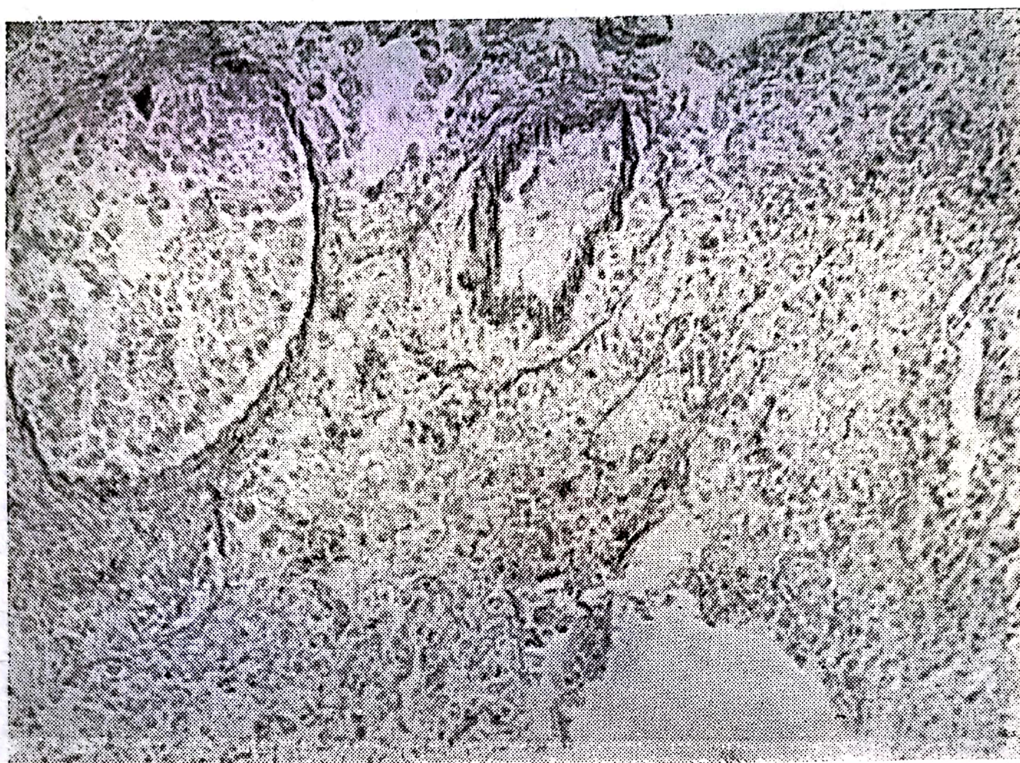


*Fig. 137.* — Lot g (2 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni. 10×10. Explicația în text.

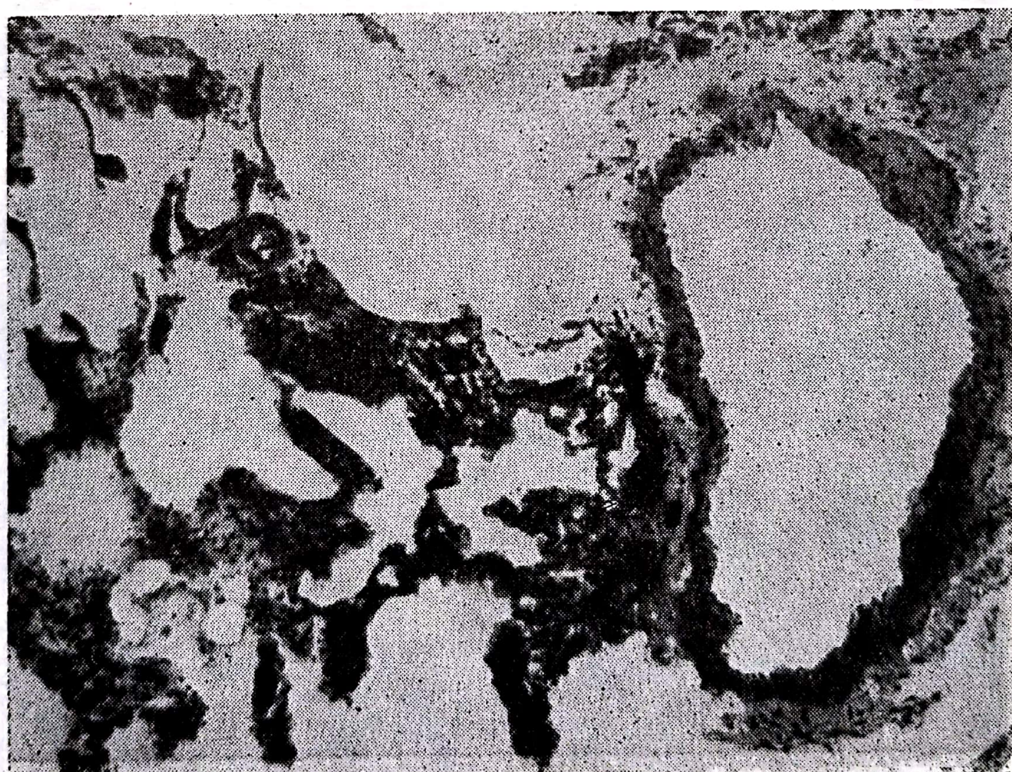


*Fig. 138.* — Lot g (3 luni). Plămîn. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 139.* — Lot g (4 luni). Plămîn. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

constată procese evidente de endotelită arteriolară, însoțite de edem perivascular (figura 140). La animalele sacrificate la 4 luni, apar pe alocuri și aspecte de necroză însoțite de infiltrate limfopoliblastice (figura 141). Elasticul la nivelul musculaturii este diminuat și fragmentat.

În cord, la animalele sacrificate la 3 luni, se constată leziuni distrofice și infiltrate limfohistiocitare (figura 142), însoțite de procese evidente de endotelită cu prezența de histiopoliblaste perivasculare (figura 143). Mucopolizaharidele apar într-o dispoziție neregulată, în unele zone fiind diminuate (figura 144). La nivelul tubului intestinal, se constată leziuni importante. Astfel, se evidențiază o fibroză marcată a submucoasei intestinale însoțită de acumulare de elemente limfoide și procese de endotelită arteriolară (fig. 145). Mucoasa gastrică este, de asemenea, fibrozată (figura 146), iar în submucoasă se constată procese marcate de endotelită arteriolară (fig. 147). La nivelul rinichiului, spațiul glomerular nu prezintă modificări. Pe cînd tubii contorți apar alterați prin intumescența epitelială. Colorația pentru mucopolizaharide indică diminuarea globală acestora, ca păstrarea lor îndeosebi la nivelul glomerulilor (figura 148). Elasticul în rinichi apare fragmentat îndeosebi în zona limitantei externe glomerulare. La nivelul splinei, se constată o marcată hiperplazie de tip limfoid (figura 149). Mucopolizaharidele relevă zone neomogene unde sînt diminuate într-un grad accentuat. Elasticul este bine conservat. Rețeaua reticulară din splină este fragmentată și îngroșată pe alocuri.

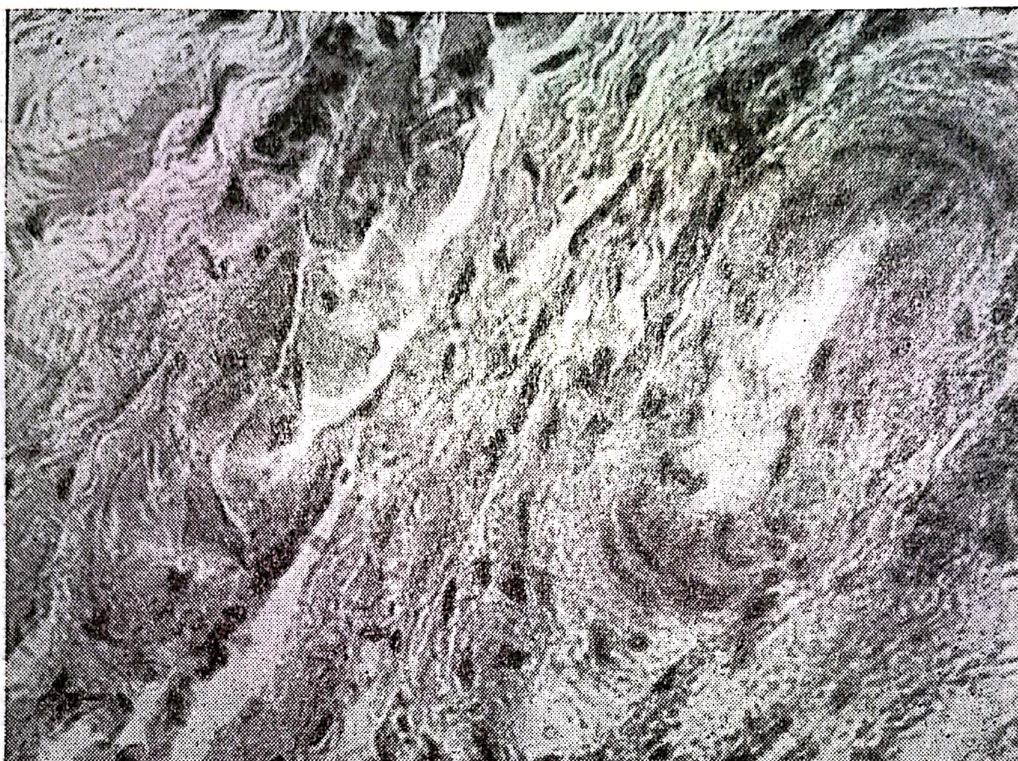


*Fig. 140.* — Lot g (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

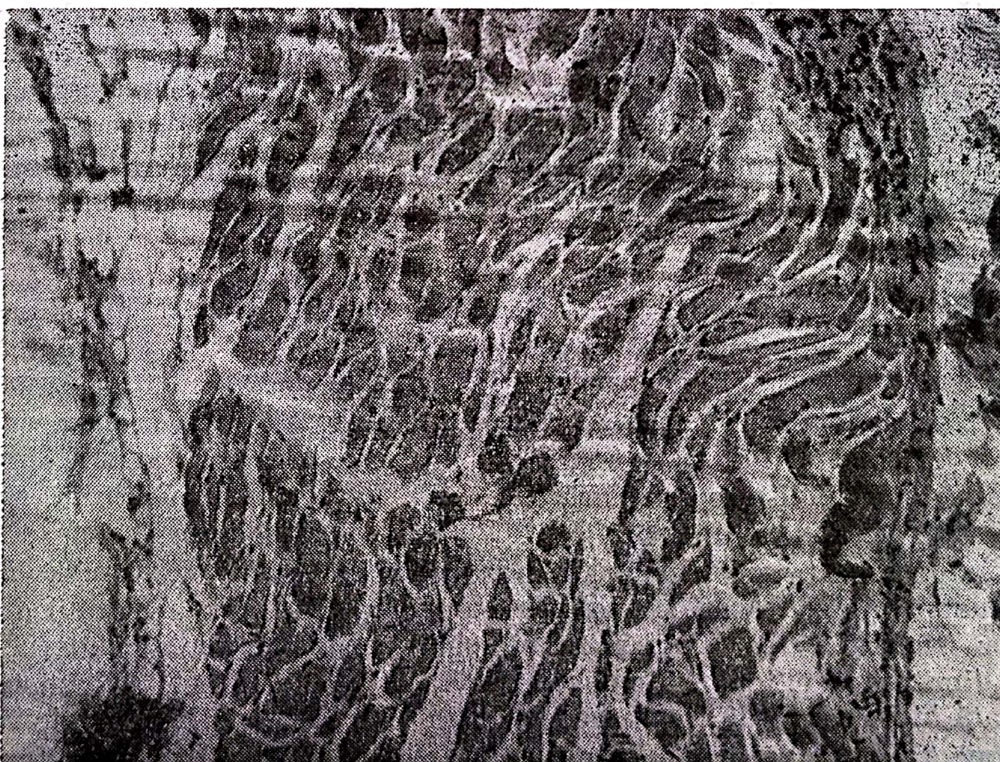


*Fig. 141.* — Lot g (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

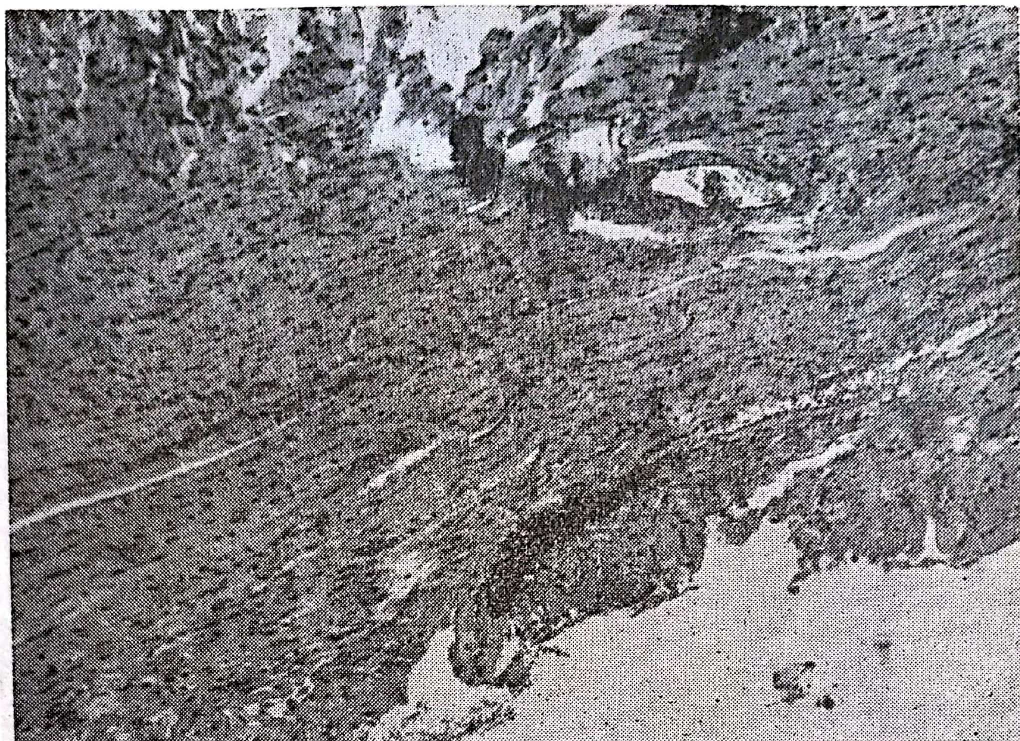


*Fig. 142.* — Lot g (4 luni). Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

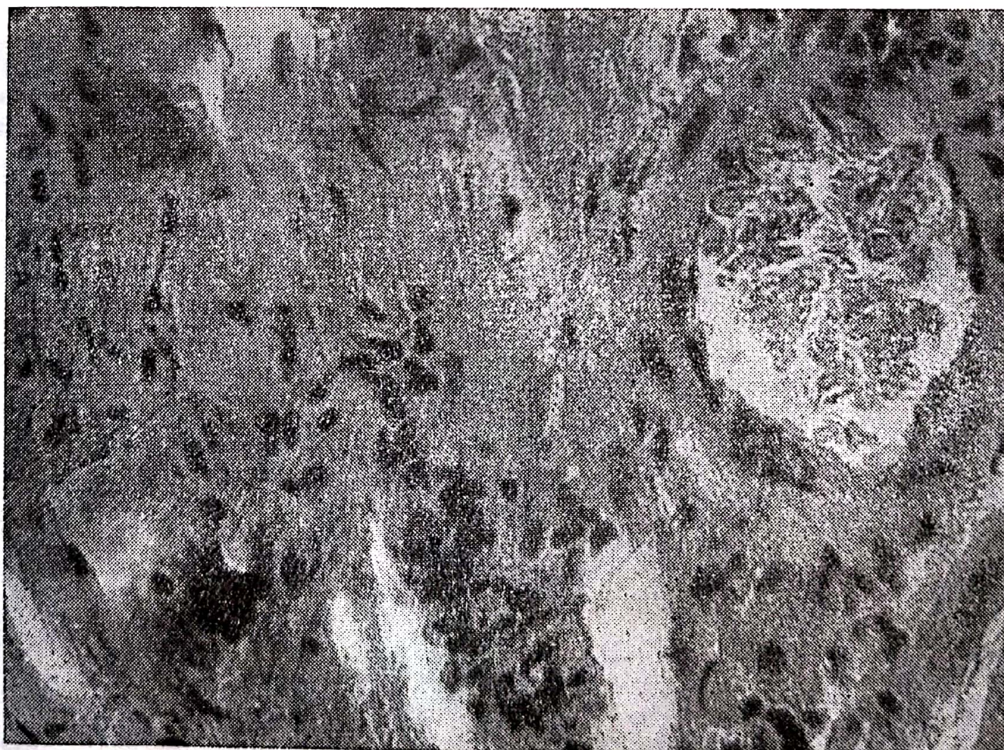


*Fig. 143.* — Lot g (3 luni). Miocard. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

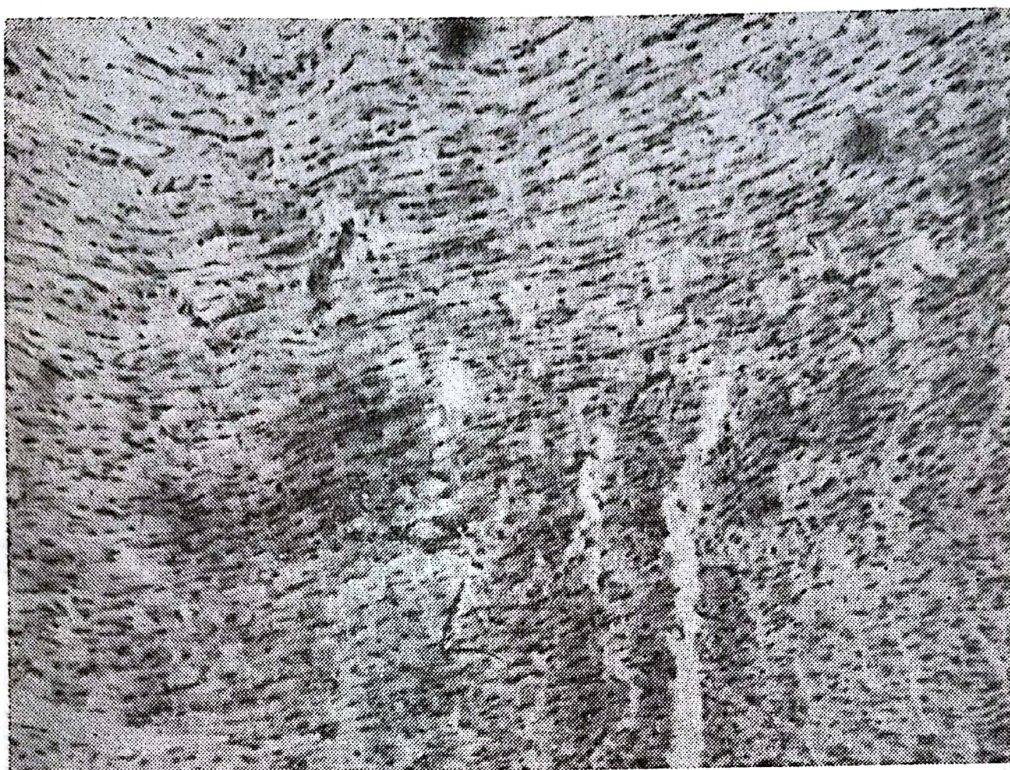


*Fig. 144.* — Lot g (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

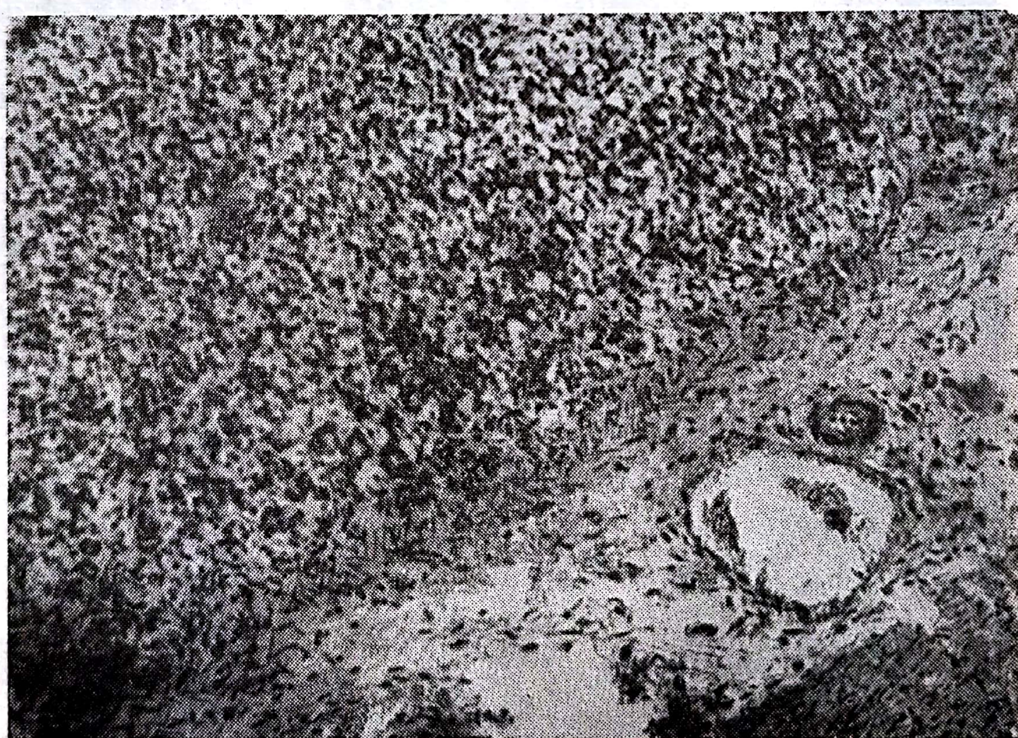


*Fig. 145.* — Lot g (3 luni). Miocard. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

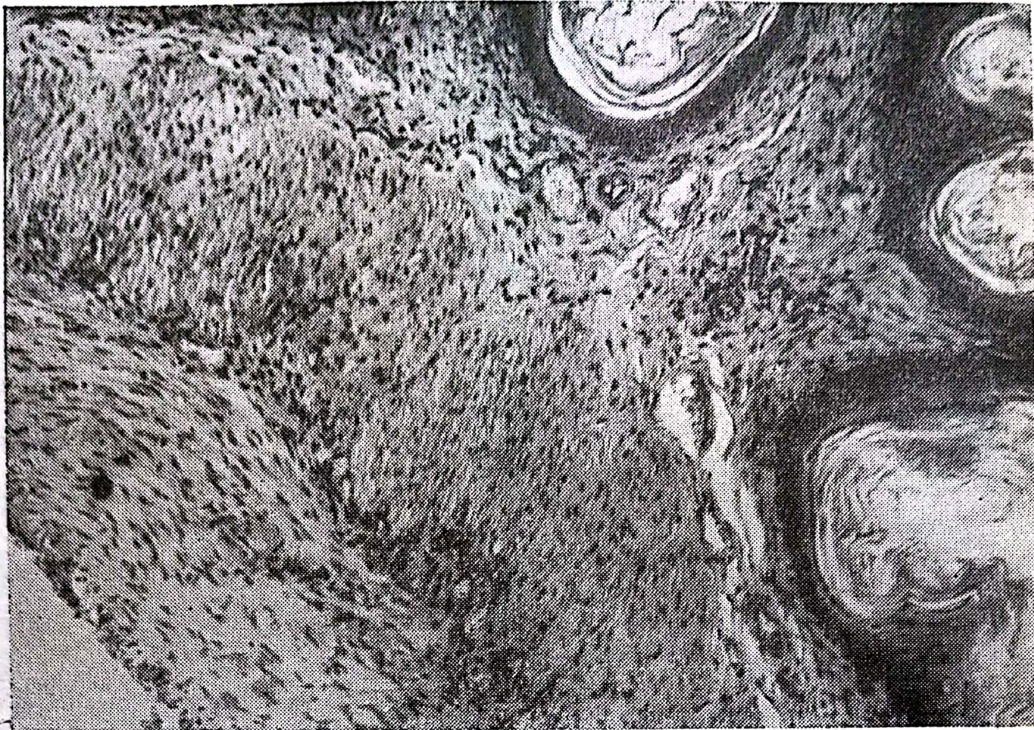


*Fig. 146.* — Lot g (4 luni). Intestin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

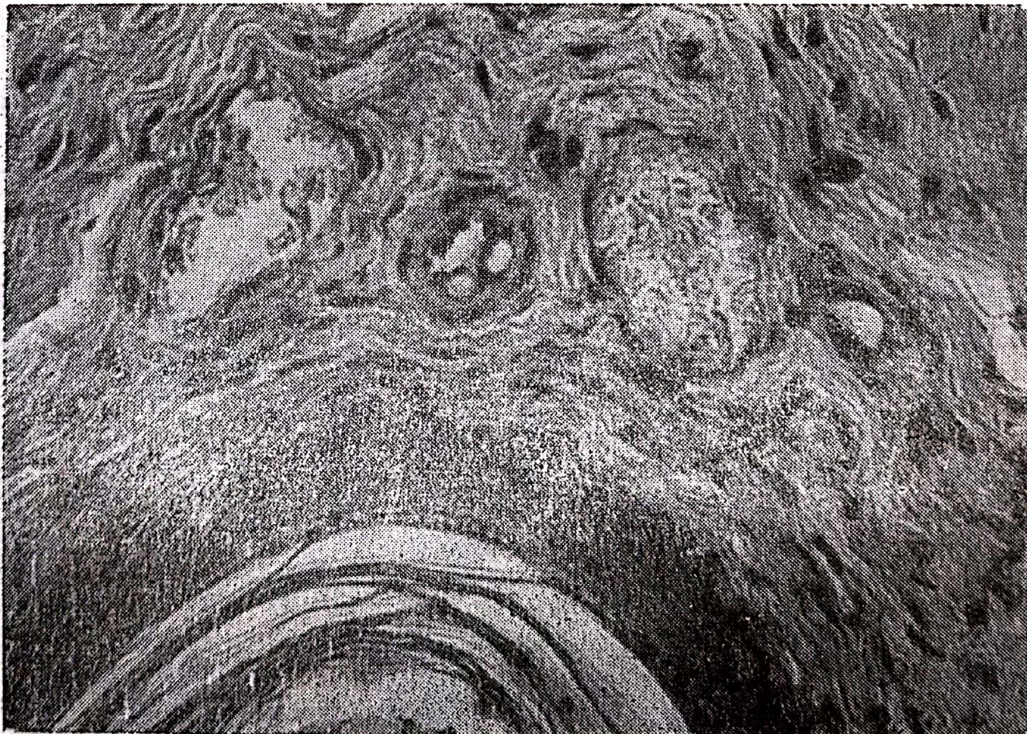


*Fig. 147.* — **Lot g (4 luni). Stomac. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.**

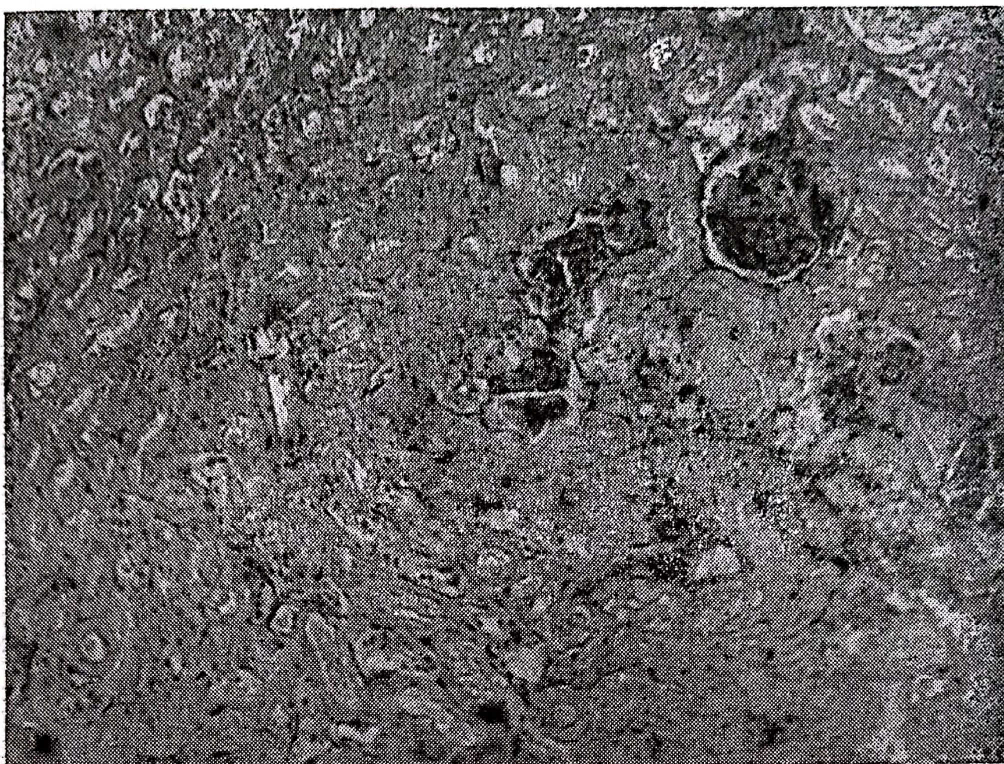


*Fig. 148.* — Lot g (4 luni). Stomac. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

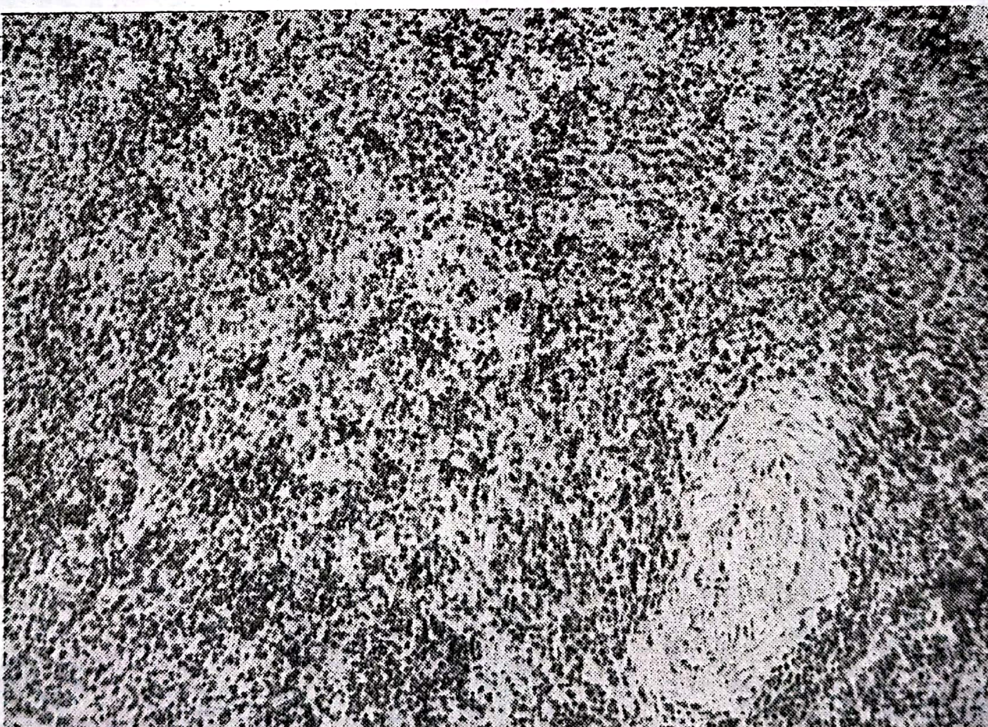


*Fig. 149.* — Lot g (4 luni). Rinichi. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

La nivelul aortei, la animalele sacrificate la 3 luni se constată fragmentarea lamelelor elastice și disocierea lor prin prezența unui edem interstițial (figura 150). Mucopolizaharidele în aortă apar în mod omogen diminuate cantitativ.

### g) CONJUNCTIVOZA DE TIP SCLERODERMIC ASOCIATĂ CU ADMINISTRAREA DE ADRENALINĂ

S-a lucrat pe un lot de 35 animale repartizate după sex ca și în cazurile precedente, cărora, concomitent cu administrarea beta-amino-propionitrilului conform schemei susmenționate, s-a administrat și adrenalina, după următoarea schemă :

Timp de 45 de zile, perioadă în care s-au efectuat și injecții intraperitoneale cu beta-amino-propionitril, s-au efectuat la animalele de experiență injecții intra-dermice cu 1 ml din următoarea soluție : adrenalină sol. 1/1000 una fiolă, efedrină hidroclorică 1 fiolă, ser fiziologic steril 1 fiolă a 10 ml. Acest amestec corespunzînd per ml unei doze de 0,1 mg adrenalină și 5 mg efedrină. Animalele au fost sacrificate la aceleași intervale de timp iar prelucrarea histologică s-a făcut în același mod, ca și loturile precedente. Menționăm faptul că animalele au supraviețuit maximum 4 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare este următoarea : primele leziuni se constată la animalele sacrificate la 2 luni. Astfel apare atrofia epidermului cu dispariția dermului papilar iar în dermul mijlociu și profund se observă o infiltrație edematoasă, difuză a materialului fibrocolagen. Abia în straturile profunde se mai disting bine nucleii ca distribuție echidistantă. Se observă leziuni ale musculaturii dermohipodermice (figura 151). Colorația Gomori indică scăderea argentofiliei și colagenizarea fibrelor reticulare (fig. 152). Colorația pentru elastic arată diminuarea și fragmentarea masivă a rețelei elastice (figura 153), iar mucopolizaharidele apar omogen diminuate cantitativ, într-un grad marcat (figura 154). La animalele sacrificate, la 3 luni dermul superficial este mult subțiat, cel mijlociu edematos, iar cel profund este dens, sărac în nuclei. Se observă diminuarea anexelor. Hipodermul începe să devină fibrozat (figura 155). Musculatura subdermică prezintă leziuni înaintate de dezintegrare a fibrelor musculare ajunse la un aspect granular (figura 156). Se remarcă, de asemenea, prezența de descuamări ale intimei arteriolare cu omogenizarea structurii și păstrarea PAS pozitivității (figura 157). Colorația Gomori arată un stadiu mai avansat de colagenizare a fibrelor reticulare. Mucoplizaharidele sînt aproape complet dispărute. Colorația pentru elastic evidențiază dispariția aproape totală a fibrelor elastice ce se mai păstrează doar în dermul superficial, avînd însă un aspect masiv fragmentat și fiind diminuate în mod evident (figura 158).

La nivelul ficatului, leziunile apar destul de precoce. Astfel, la animalele sacrificate la 2 luni se remarcă prezența de capilare turtite, limitate de celule stelate cu material granular fagocitat. Se observă epitelii cu aspectul de inele în pecete, prin dezvoltarea unei unice vacuole grase. Lipsesc imagini de distrugeri epiteliale în afară de rare coagulări



*Fig. 150.* — Lot g (4 luni). Splină. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 151.* — Lot g (3 luni). Aortă. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

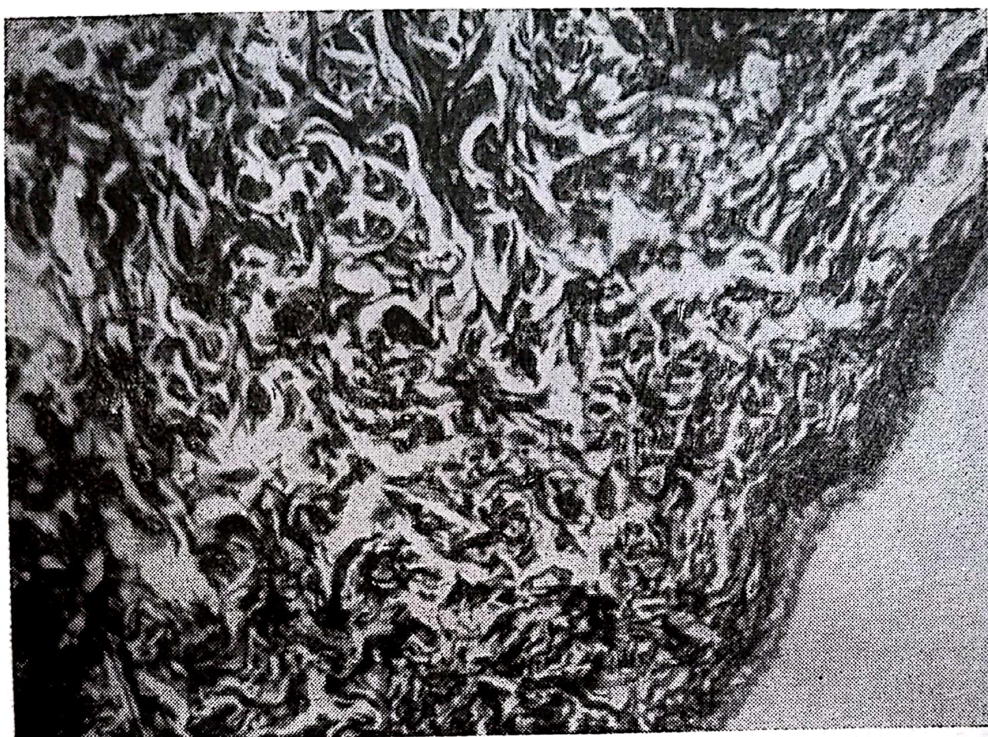


*Fig. 152.* — *Lot h* (2 luni). Tegument. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.



*Fig. 153.* — Lotul h (2 luni). Tegument. Coloraţie Gomori, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

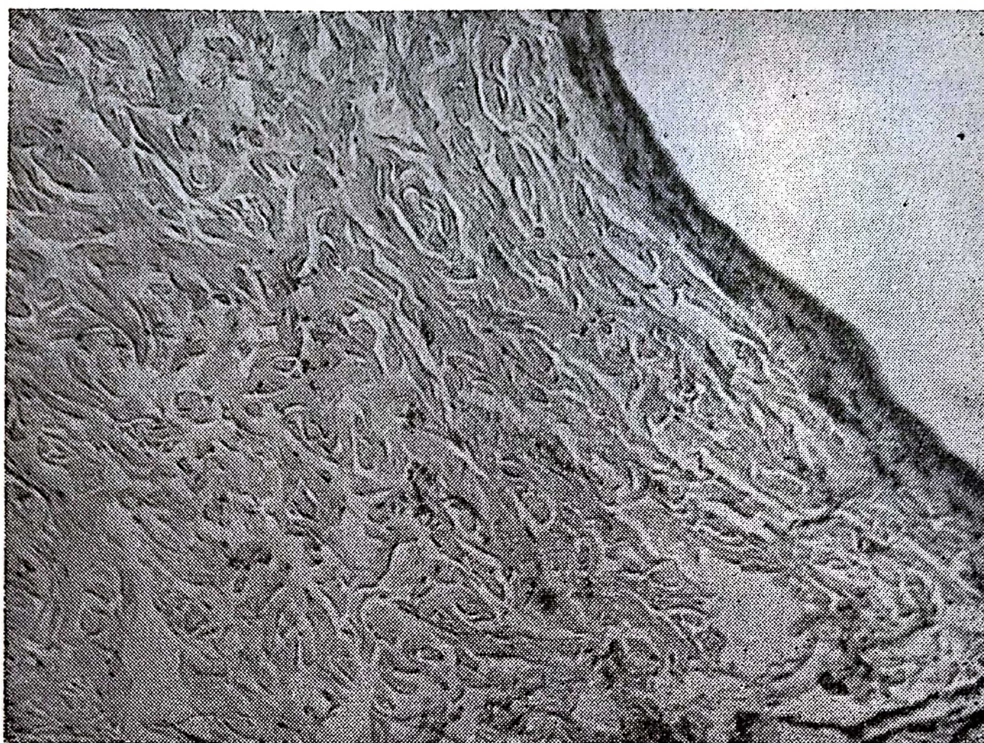


*Fig. 154.* — Lot h (2 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

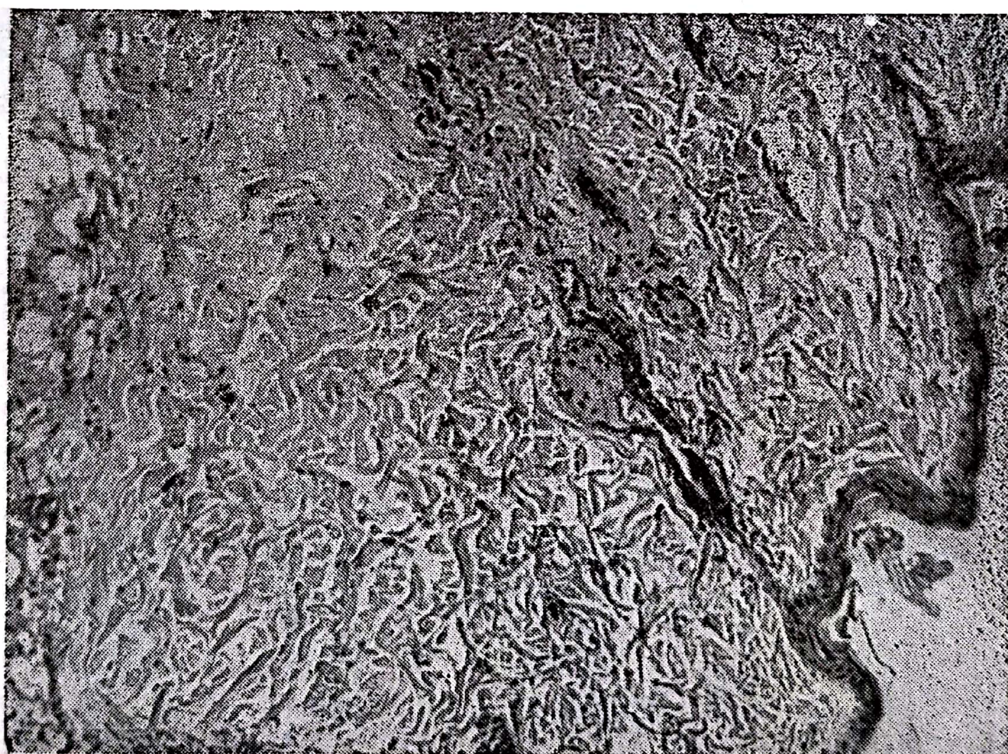


*Fig. 155.* — Lot h (2 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 156.* — Lot h (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

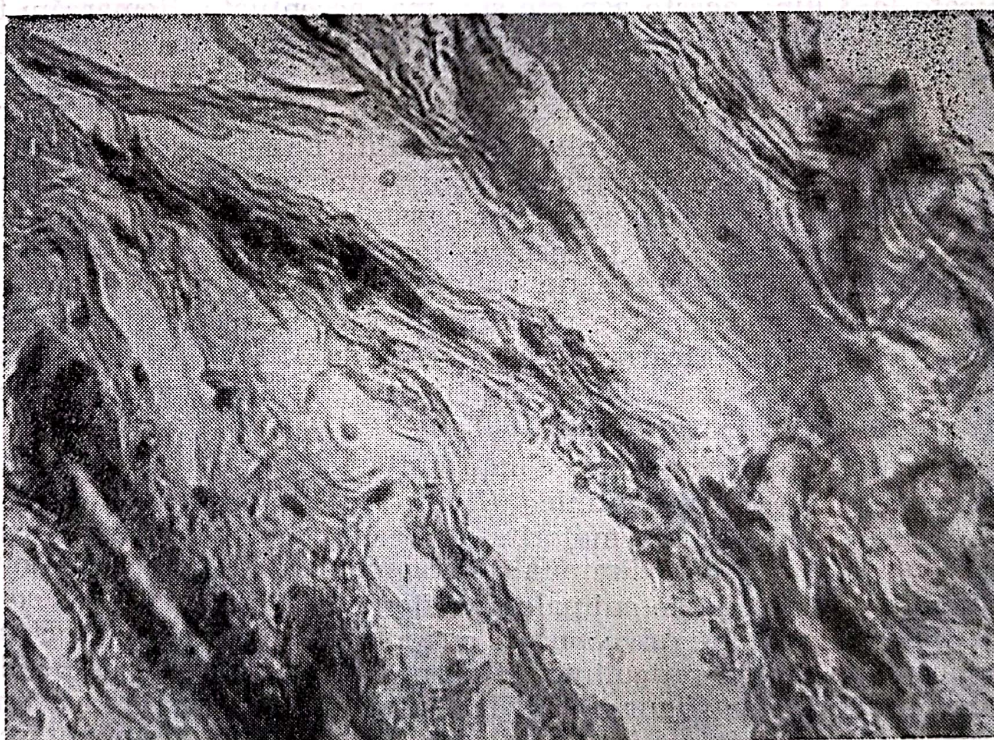


*Fig. 157.* — Lot h (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 158.* — Lot h (3 luni). Tegument. Colorația PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

hipercrome limitate de infiltrate minime (figura nr. 159). La animalele sacrificate la 3 luni, aceste aspecte sînt mai accentuate. Remarcăm faptul că rețeaua elastică și rețeaua reticulinică în cazul acestor intervale de timp nu apar afectate. De asemenea, referitor la mucopolizaharide trebuie să relevăm că nu se constată în aceste stadii tulburări în distribuția și ponderea lor cantitativă la nivelul ficatului. La animalele sacrificate la 4 luni, leziunile hepatice atît în ceea ce privește parenchimul cît și rețeaua elastico-reticulinică sînt avansate. Se constată teritorii foarte intense de steatoză cu aspect de inel în pecete, înconjurate de zone hepatocitare care prezintă mari inegalități de volum și colorație, a nucleilor. În alte regiuni, relevăm fenomene de necroză, însoțite de dispariția structurilor epiteliale, în absența oricăror procese reactive. Marea întindere a aspectului de steatoză extremă pledează pentru agresiune foarte puternică a parenchimului hepatic (figura nr. 160).

Colorația Gomori, arată compromiterea totală cu colagenizare și fragmentare a rețelei reticulinice (figura nr. 161). Mucopolizaharidele sînt marcat diminuate în majoritatea teritoriilor hepatocitare (figura nr. 162), iar elasticul este diminuat și fragmentat. La nivelul plămînului, leziunile apar la loturile de animale sacrificate la 2 luni. Astfel se constată fragmentarea elasticului alveolar, fragmentarea, îngroșarea și colagenizarea parțială a rețelei reticulinice (figura nr. 163), diminuarea pe alocuri a mucopolizaharidelor (figura 164). La animalele sacrificate la 3 luni, se remarcă destrucția totală a elasticului alveolar cu fragmentarea pe alocuri a elasticului vascular (figura nr. 165). Sporirea cantitativă a substanței colagene, care la colorația V. G. dă impresia de fibroză peri-

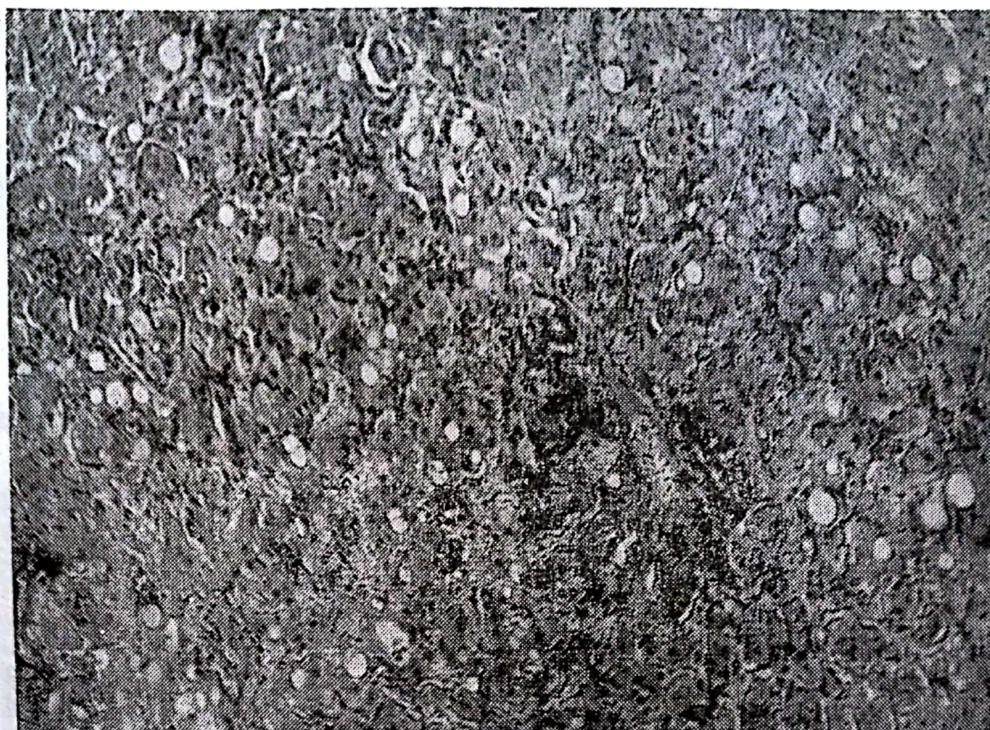


*Fig. 159.* — Lot h (3 luni). Tegument. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

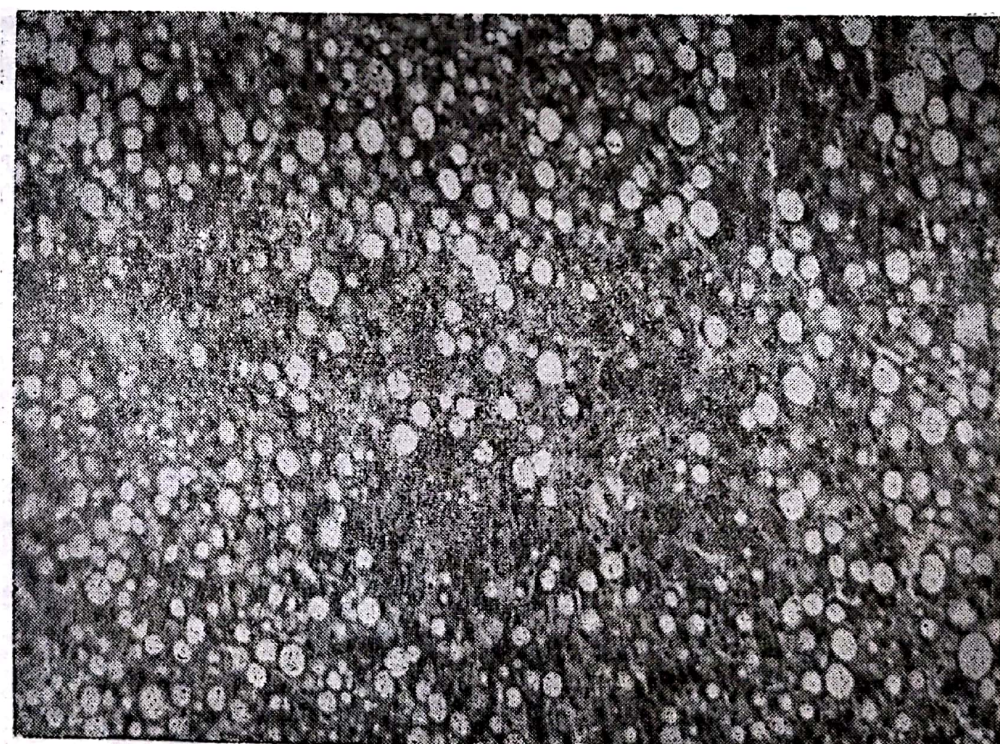


*Fig. 160.* — Lot h (2 luni). Ficat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

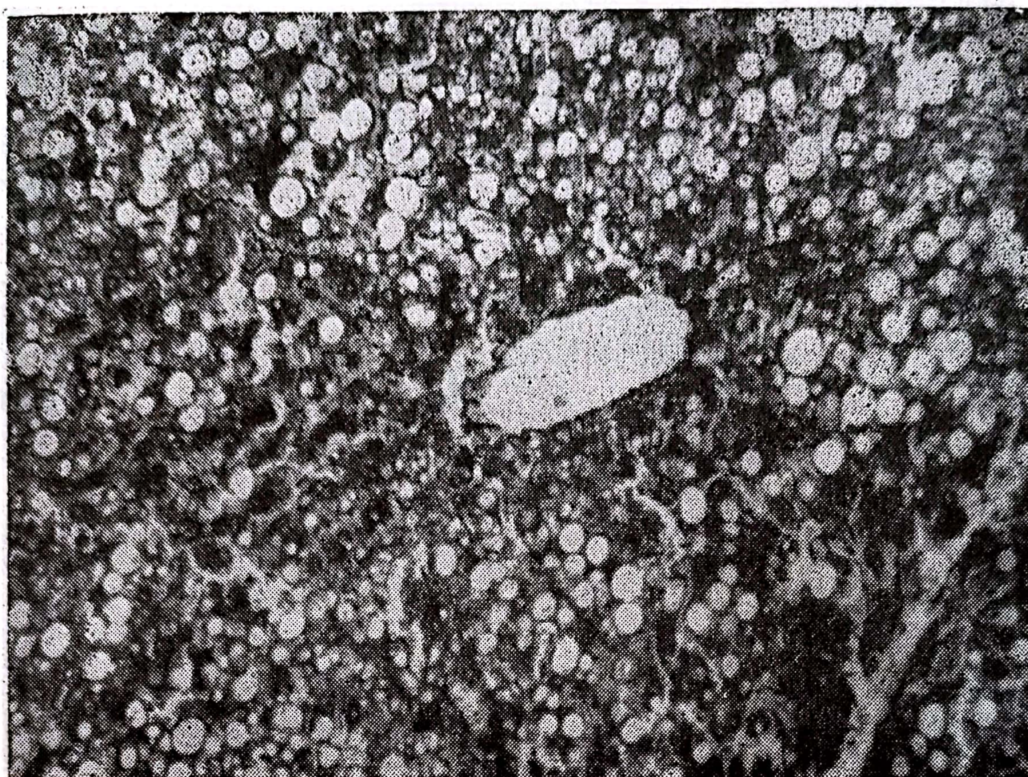


*Fig. 161.* — Lot h (4 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

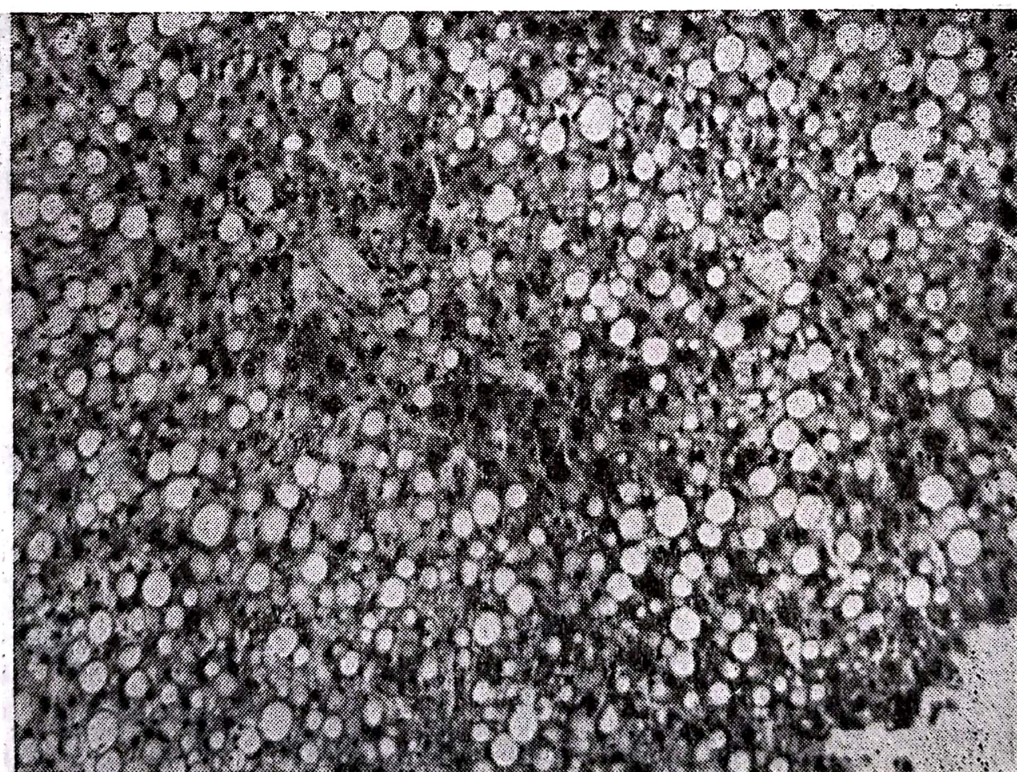


*Fig. 162.* — Lot h (4 luni). Ficat. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

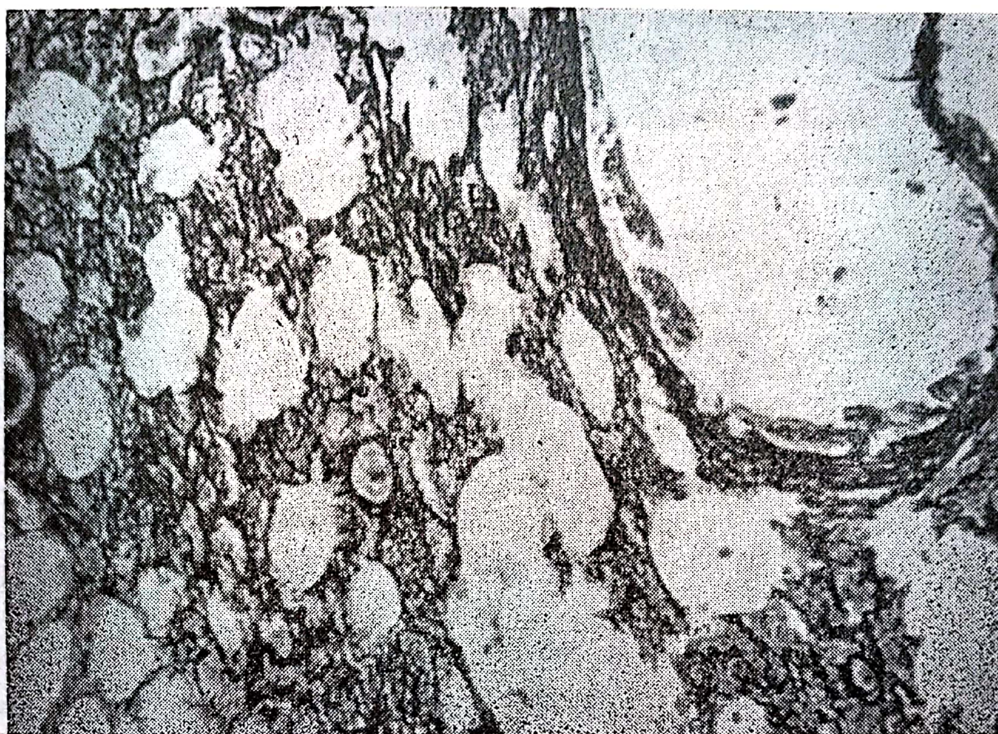


*Fig. 163.* — Lot h (4 luni). Ficat. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 164.* — Lot h (2 luni). Plămîn. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 165.* — Lot h (2 luni). Plămîn. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

vasculară și interalveolară (figura nr. 166). Colorația Gomori la animalele sacrificate la 3 luni indică fragmentarea și colagenizarea masivă a fibrelor reticulare din plămîn cu scăderea marcată a argentofiilor (figura nr. 167), iar colorația pentru mucopolizaharide indică diminuarea lor cantitativă evidentă (figur nr. 168). Leziunile musculare apar evidente la 2 luni. Se remarcă existența unei distrofii de coagulare. Fibrele musculare par ajunse la un stadiu înaintat de distrofie prin acest mecanism al necrozei de coagulare (figura nr. 169). Elasticul muscular în această etapă este încă păstrat. La animalele sacrificate la 3 luni apar imagini de necroză musculară înaintată, interstițiile devin mult lărgite prin edem și acumulare de substanță conjunctivă fundamentală, unele fibre sînt hipercrome și puternic deformate (figura nr. 170). Procesele distrofice iau uneori un aspect microvacuolar prin lărgirea fibrei musculare, în mod neregulat (figura nr. 171). Elasticul, în această etapă, este diminuat și fragmentat. La 4 luni, toate aceste leziuni sînt mult accentuate. La nivelul cordului, leziunile apar în lotul de animale sacrificate la 3 luni, și se caracterizează prin tulburări distrofice ale fibrelor miocardice ce apar disociate, cu prezența de numeroase infiltrate histiolimfoplasmocitare în interstiții, stratul muscular mijlociu fiind cel mai afectat (figura 172). Se remarcă fenomene evidente de endotelită (figura 173). Elasticul miocardic apare diminuat și fragmentat pe alocuri (figura nr. 174). La lotul de animale sacrificat la 9 luni, leziunile distrofice sînt mult avansate, iar rețeaua reticulinică și elastică apar de asemenea compromise într-un grad accentuat. Totodată, mucopolizaharidele sînt diminuate cantitativ. La nivelul aortei la 3 luni se constată fragmentarea și disocierea elasticului (figura 175). La nivelul

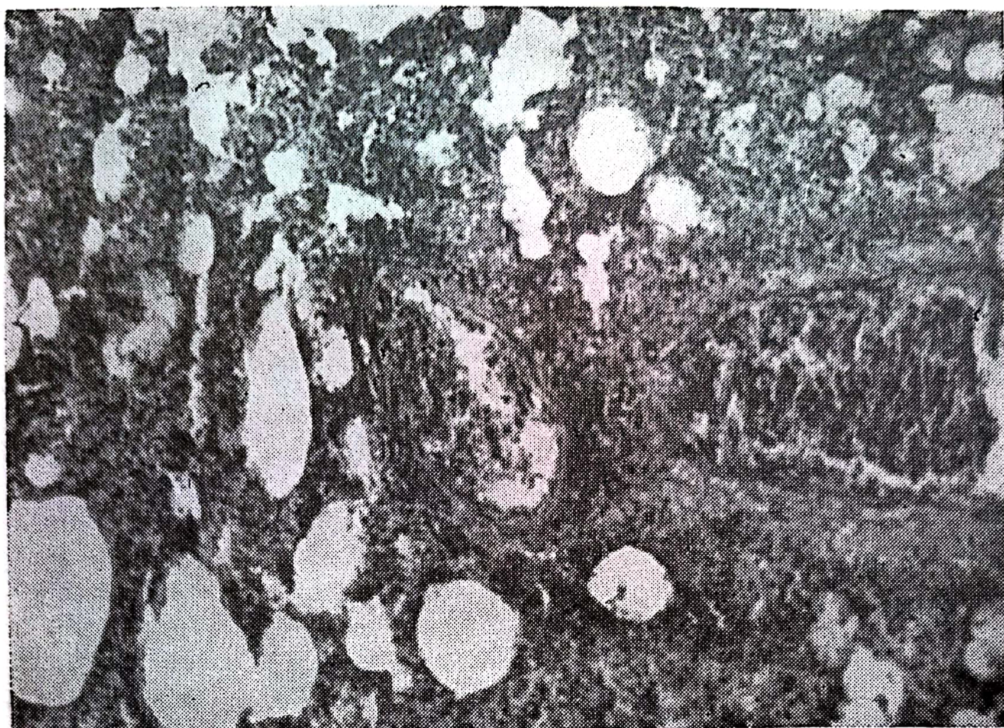


*Fig. 166.* — Lot h (3 luni). Plămîn. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

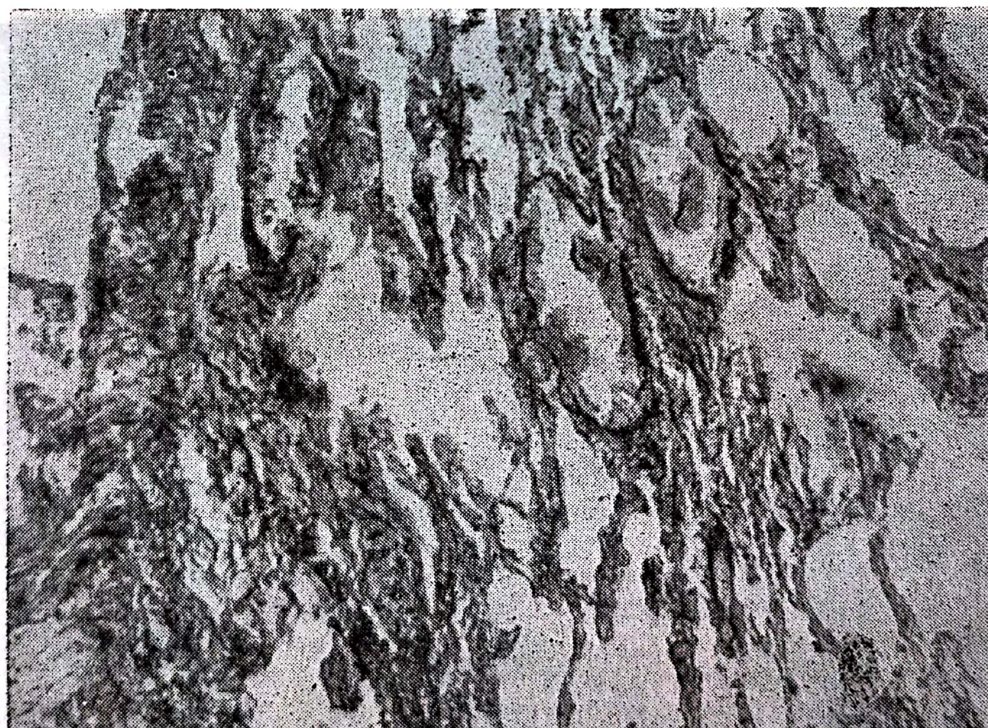


*Fig. 167.* — Lot h (3 luni). Plămîn. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

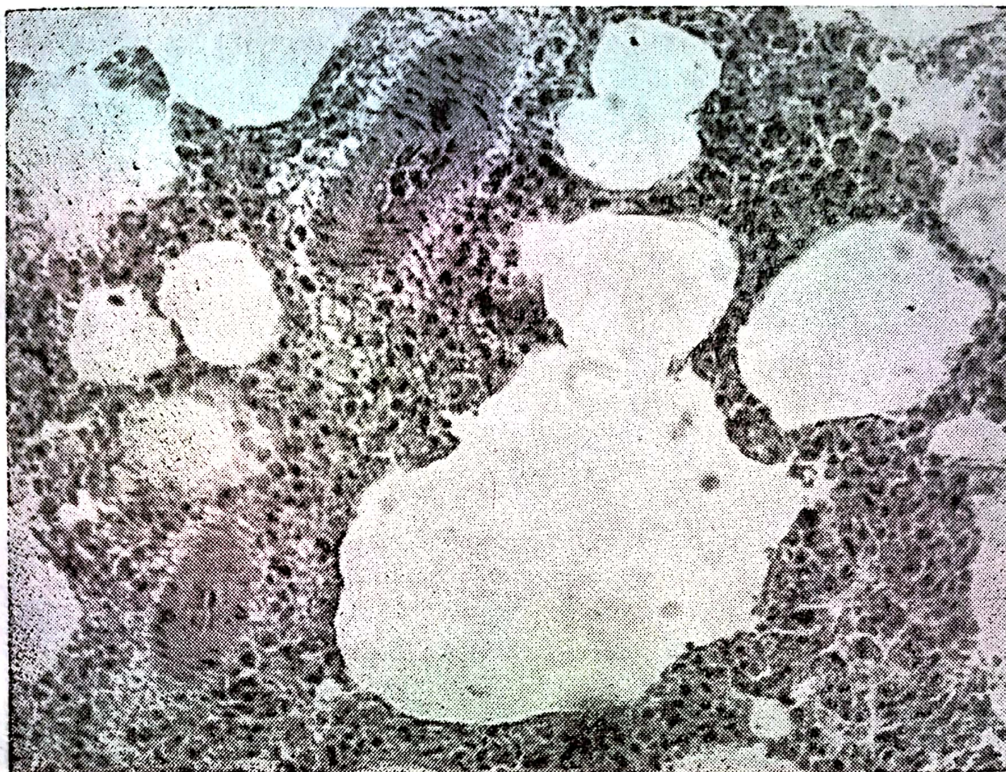


*Fig. 168.* — Lot h (3 luni). Plămîn. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, Explicația în text.



*Fig. 169.* — Lot h (3 luni). Plămîn. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

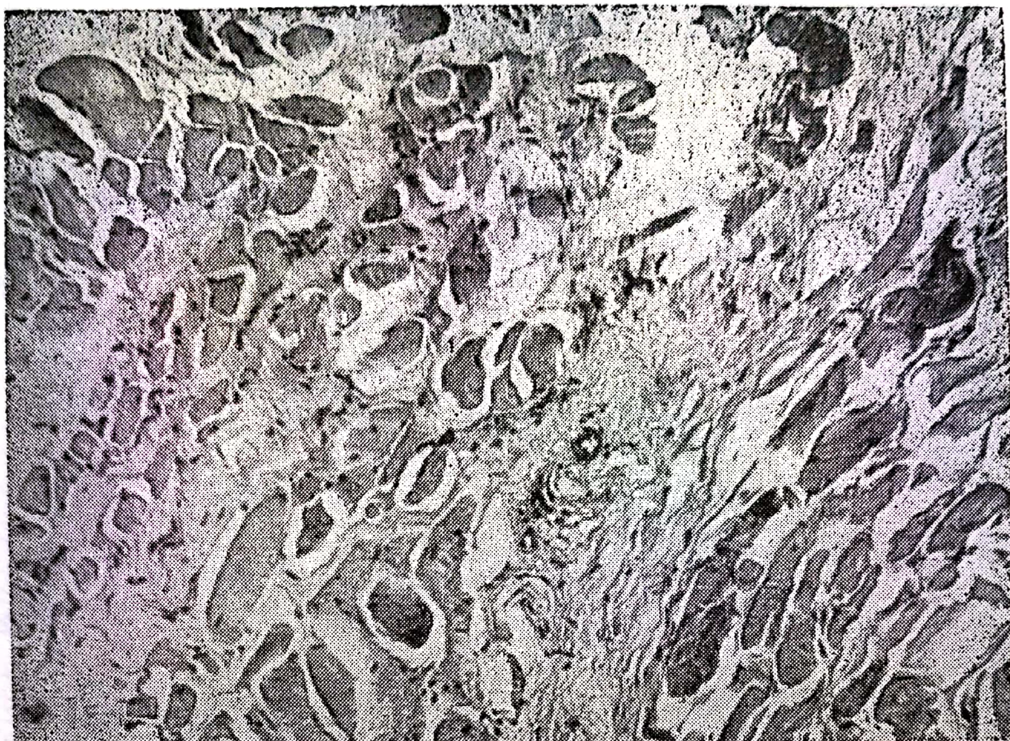


*Fig. 170.* — Lot h (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 171.* — Lot h (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

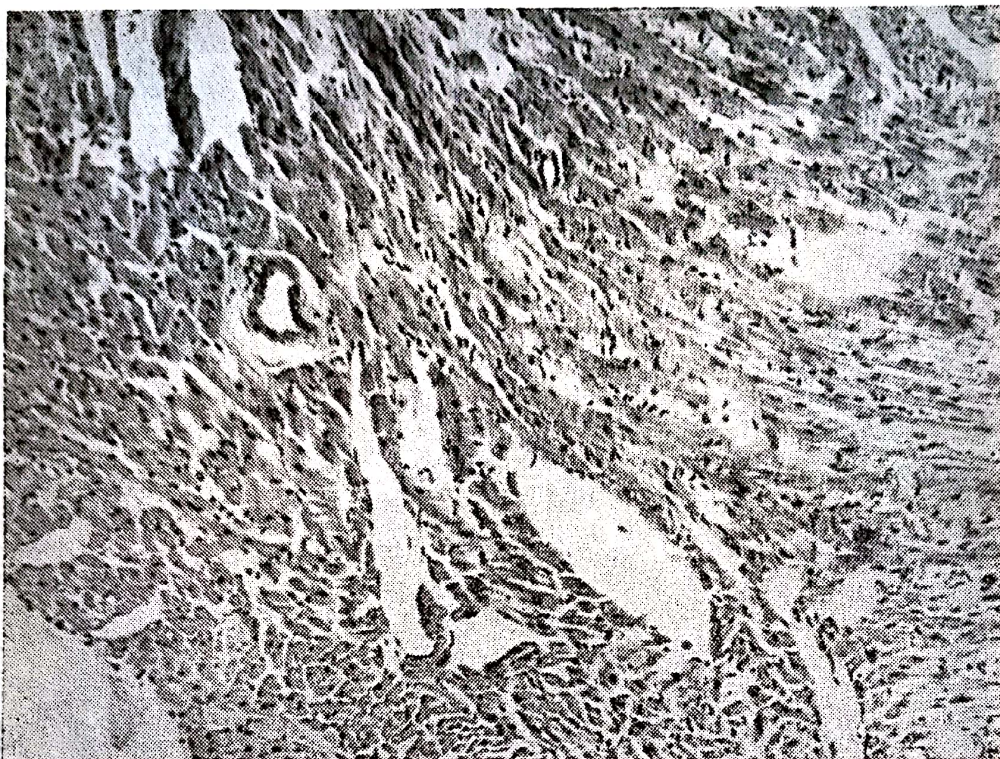


*Fig. 172.* — Lot h (3 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 173.* — Lot h (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 174.* — Lot h (3 luni). Miocard. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

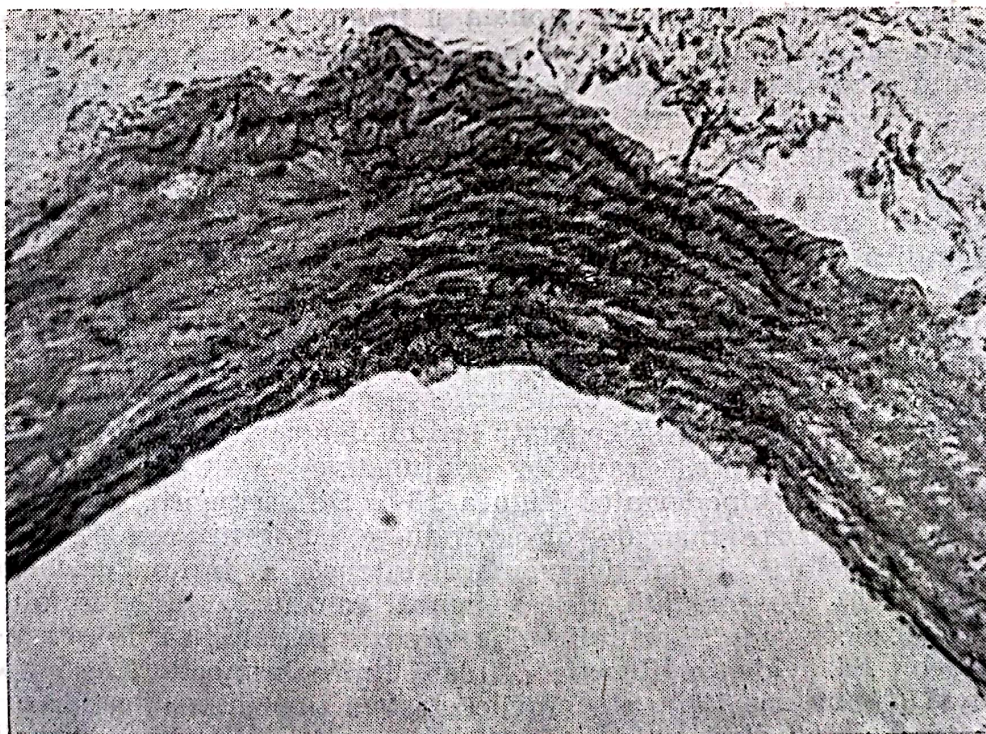


***Fig. 175.*** — **Lot h (3 luni). Miocard. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.**

intestinului, la animalele sacrificate sau decedate la 4 luni, se constată colagenizarea submucoasei (figura nr. 176). Splina prezintă o marcată hiperplazie nodulară limfoidă (figura nr. 177).

## h) ASOCIEREA CONJUNCTIVOZEI DE TIP SCLERODERMIC CU ADMINISTRAREA DE DOZE REDUSE DE CORTIZON

S-a lucrat pe un lot de 35 animale repartizate în aceleaşi condiţii ca şi în loturile precedente după sex, cărora concomitent cu administrarea beta-amino-propionitrilului în cursul întregii perioade de intoxicare li s-a administrat şi cortizon în doză de 0,001 ml/kilocorp, în injecţii intramusculare.

Animalele au fost sacrificate la acelaşi interval de timp, iar piesele au fost prelucrate histologic după aceleaşi metode ca şi în cazul loturilor precedente. Menţionăm că nu am avut supravieţuiri care să depăşească 4—5 luni.

Dinamica leziunilor tegumentare este următoarea : afectarea apare destul de precoce. La animalele sacrificate la 2 luni, se constată un edem marcat în dermul papilar, ce apare mult subţiat. Epidermul este mult atrofic, iar anexele mult diminuate. Fibrele colagene sînt aşezate neregulat, se întretaie la diferite nivele şi, pe alocuri, prezintă zone de condensare (figura nr. 178). Coloraţia Gomori arată o uşoară scădere a argentofiliei fibrelor reticulinice (figura nr. 179). Mucopolizaharidele apar diminuate în dermul superficial şi profund, păstrîndu-se doar în structurile vasculare şi în jurul resturilor de anexe (figura nr. 180). Coloraţia pentru elastic arată diminuarea globală şi fragmentarea structurilor elastice (figura nr. 181). La intervalul de 3 luni, leziunile sînt mai marcate. Se constată o condensare mai accentuată a fibrelor colagene. Musculatura din dermul profund prezintă leziuni distrofice ce merg pînă la necroză, iar pe alocuri apar chiar calcificări. Se remarcă, de asemenea, o reacţie celulară de tip limfoplasmocitar iar în hipoderm se evidenţiază înlocuirea ţesutului grăsos cu structuri fibrocolagene (figura nr. 182). Coloraţia Gomori indică scăderea mai marcată a fibrelor argentofile şi colagenizarea lor (figura 183). Fibrele elastice sînt aproape complet dispărute, iar în unele zone se mai păstrează doar fragmente îngroşate din structurile elastice. Mucopolizaharidele sînt diminuate cantitativ atît în dermul profund şi superficial cît şi în structurile vasculare. La animalele sacrificate la 4 luni, sau decedate se constată leziuni de gravitate extremă, caracterizate prin proliferarea traveelor conjunctive ce ajung să disocieze musculatura dermo-hipodermică (figura 184). De asemenea, procesele de endotelită sînt foarte marcate observîndu-se omogenizarea structurilor pereţilor arteriolari şi cu descuamare intensă a intimei arteriolare (figura nr. 185). Se constată, de asemenea, înlocuirea hipodermului cu structuri fibrocolagene. Leziunile de necroză şi calcificările secundare sînt deosebit de evidente. Reacţia celulară limfoplasmocitară este foarte accentuată (figura nr. 186). Structurile elastice sînt dispărute, iar mucopolizaharidele sînt diminuate aproape total, atît în dermul superficial şi profund cît şi în pereţii arteriolari. La nivelul ficatului se constată la lotul de animale sacrificate la 2 luni următoarele : hepatocitele sînt

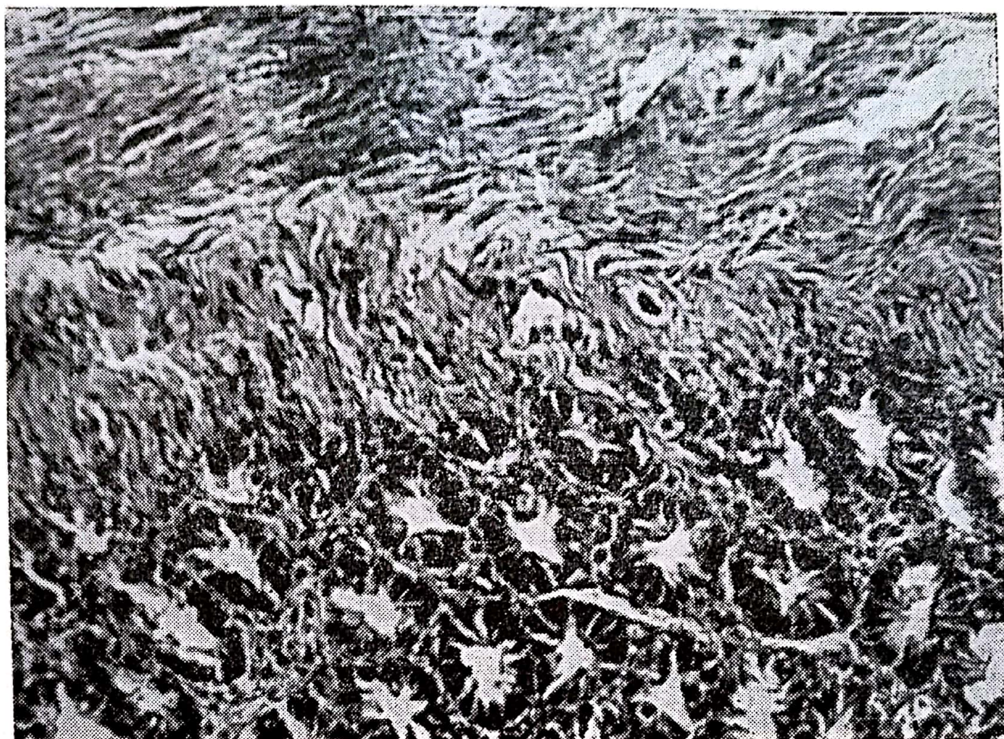


*Fig. 176.* — Lot h (3 luni). Aortă. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

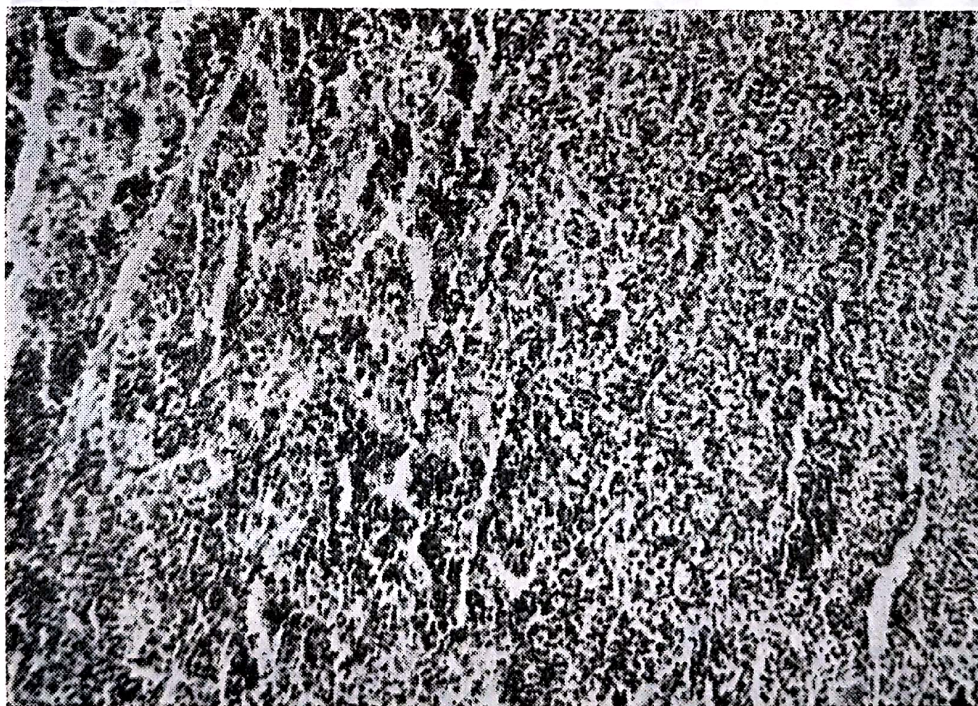


*Fig. 177.* — Lot h (4 luni). Intestinul. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.

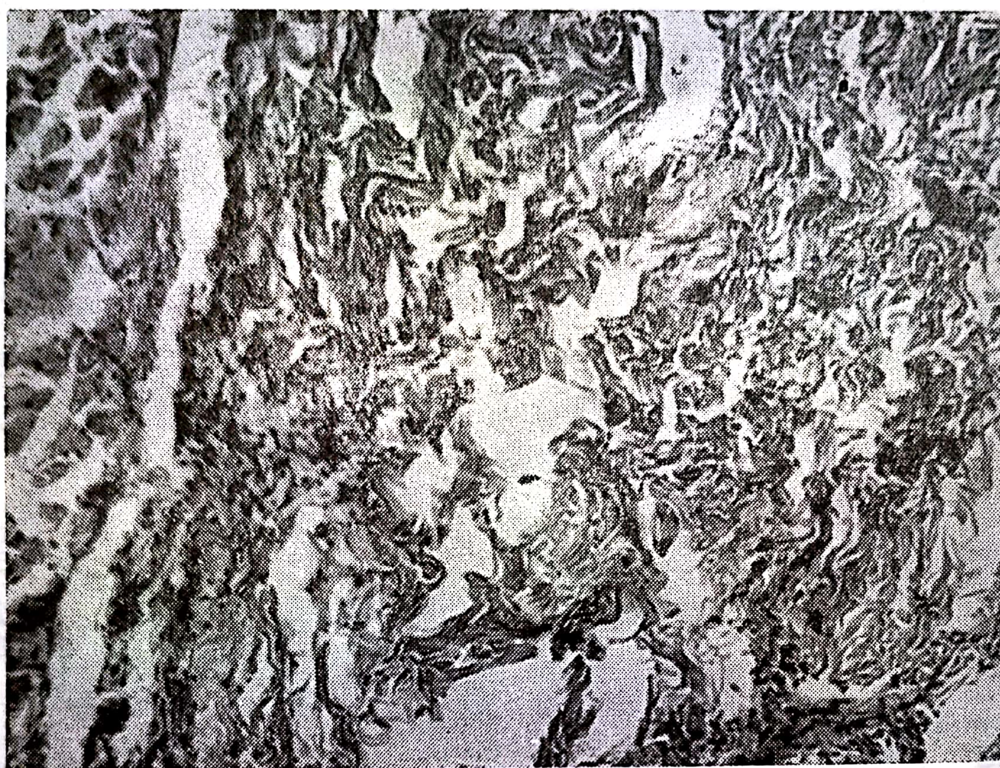


*Fig. 178.* — Lot h (4 luni). Splina. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

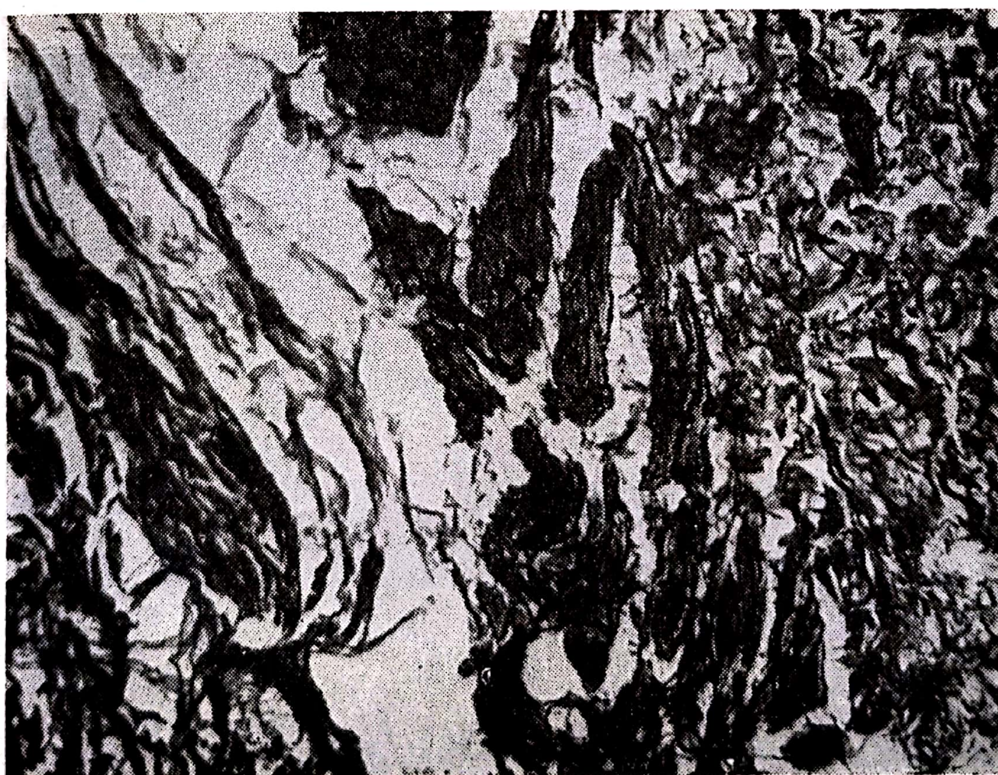


*Fig. 179.* — *Lot k* (2 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 180.* — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

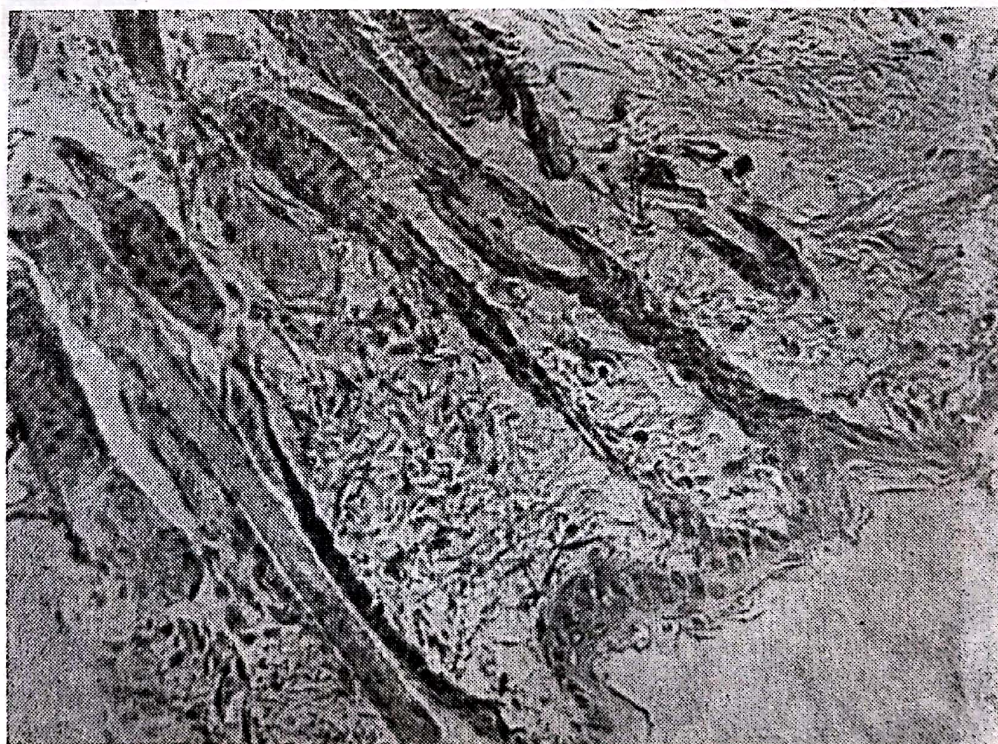


*Fig. 181.* — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

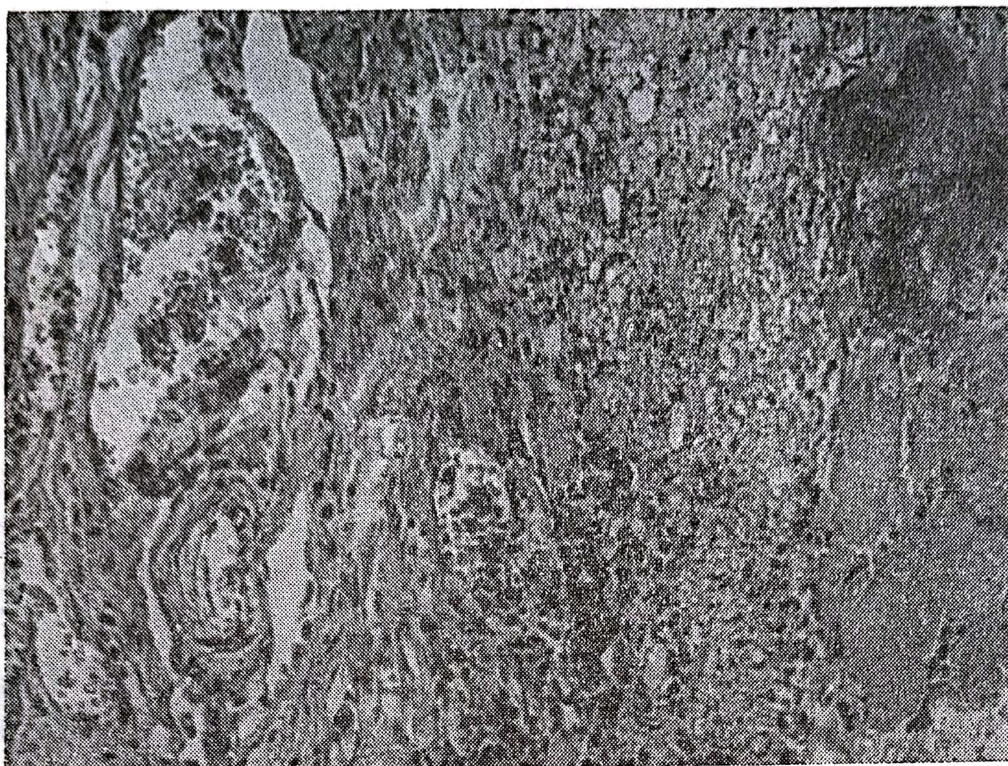


*Fig. 182.* — Lot k (2 luni). Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 183.* — Lot k (3 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 184.* — Lot k (3 luni). Colorație Gomori, secțiune 3 microni. Explicația în text. Tegument.



*Fig 185.* — Lot k (4 luni). Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 186.* — Lot k (4 luni). Colorație PAS. secțiune 5 microni 10×10. Explicația în text. Tegument.

net delimitate în cordoane și separate de capilare puțin aparente. Celulele Kupffer sînt moderat hipertrofiate și hiperplaziate. În hepatocite se vede o citoplasmă fin vacuolară în jurul unor nuclei inegali ca formă, mărime și colorabilitate (figura 187). La 3 luni apar predominent hepatocite, cu multe vacuole mici și cu semne de suferință ale nucleilor pînă la cariopicnoză. Celulele Kupffer sînt hipertrofiate și hiperplaziate. Lipsește aproape total canalizarea capilară din cauza intumescenței tulburi a hepatocitelor (figura 188). Fibrele argentafine sînt mai nete în teritoriile pericentrolobulare. Desenul trabecular este fragmentat iar pe alocuri îngroșat (figura 189). La nivelul plămînului, primele leziuni apar la animalele sacrificate la 2 luni, pentru ca la intervalul de 3 luni să se constate distrucția totală a rețelei elastice (figura 190). Fibrele reticulare încep să prezinte fragmentări și o ușoară colagenizare la animalele sacrificate la 3 luni, pentru ca leziunile să devină mult mai accentuate la intervalul de 4 luni (figura 191). De asemenea, la intervalul de 4 luni, se constată apariția într-un grad sporit a fibrelor colagene. Mucopolizaharidele recunosc, de asemenea, o afectare progresivă. Dacă la 2 luni ele sînt diminuate în mod redus și doar pe alocuri la animalele decedate la 4 luni sau sacrificate diminuarea este globală și într-o proporție foarte accentuată. La nivelul musculaturii leziunile apar la intervalul de 2 luni și se caracterizează prin omogenizarea parțială a structurilor (figura nr. 192), elasticul fiind, în general, păstrat. La intervalul de 3 luni este evidentă degenerescența granulară a fibrelor musculare cu proliferarea conjunctivă interfibrilară și existența proceselor de endotelită arteriolară, în același timp în jurul arteriolelor existînd un infiltrat limfoplasmocitar

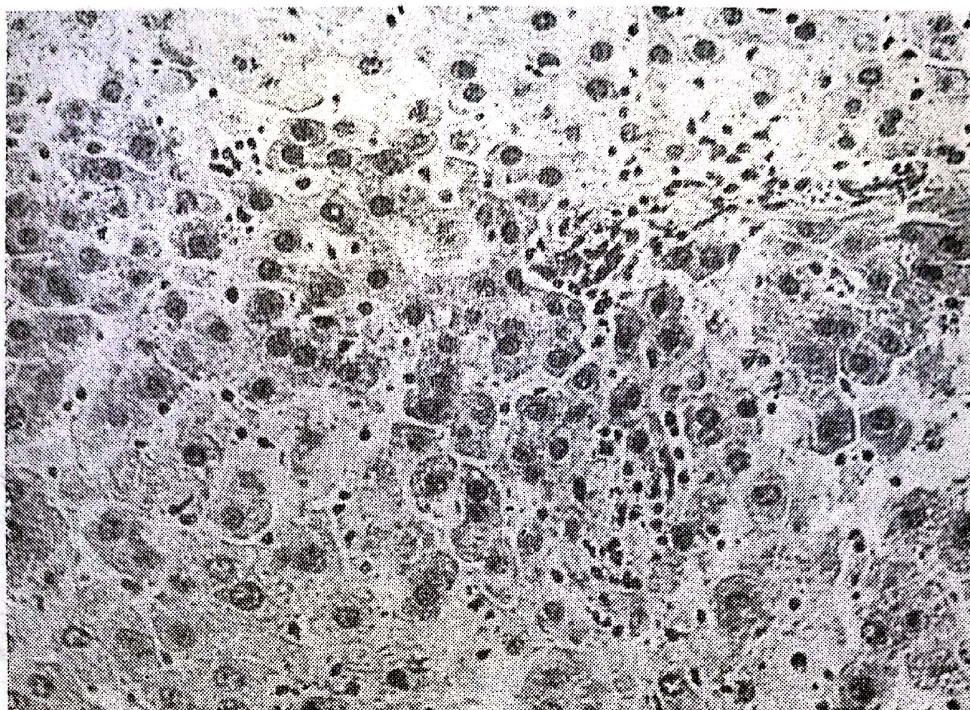


*Fig. 187.* — Lot k (4 luni). Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

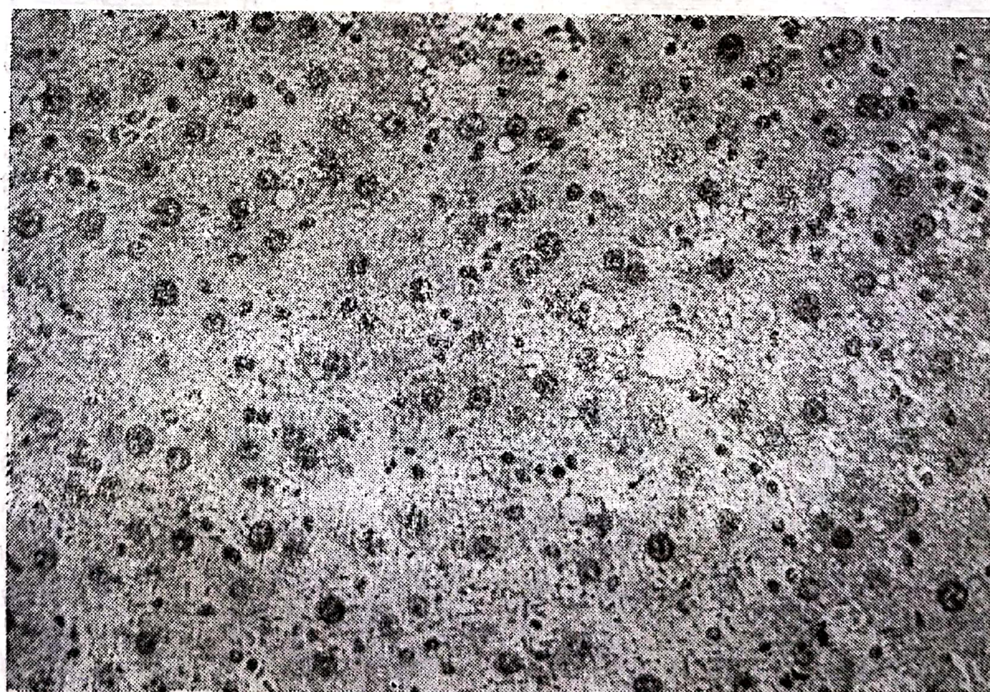


*Fig. 188.* — Lot k (2 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

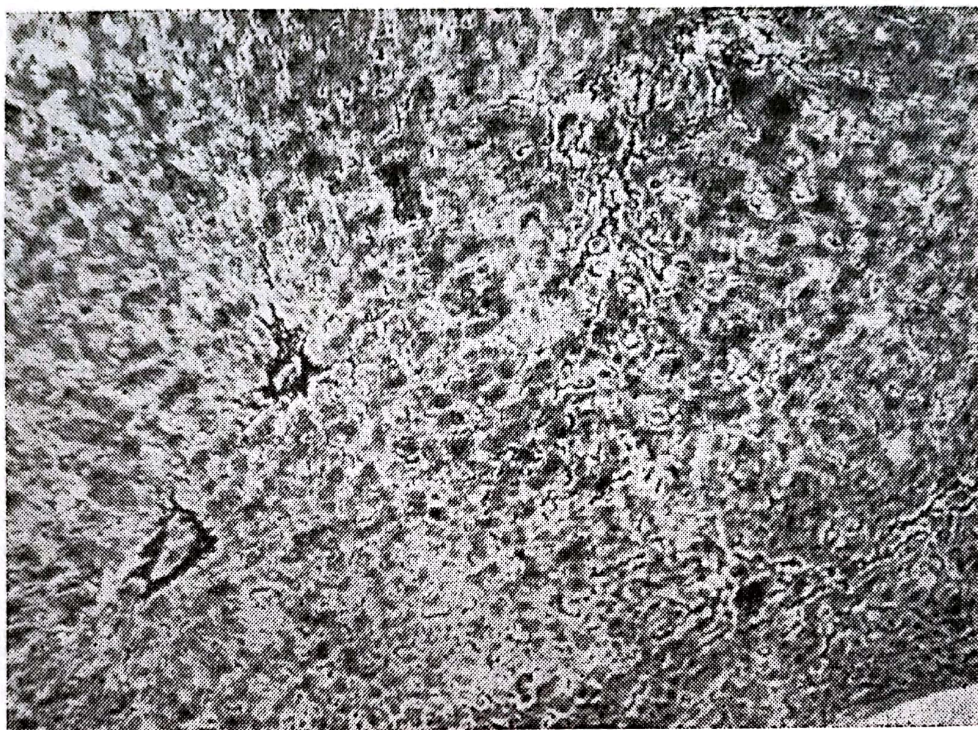


*Fig. 189.* — Lot k (3 luni). Ficat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

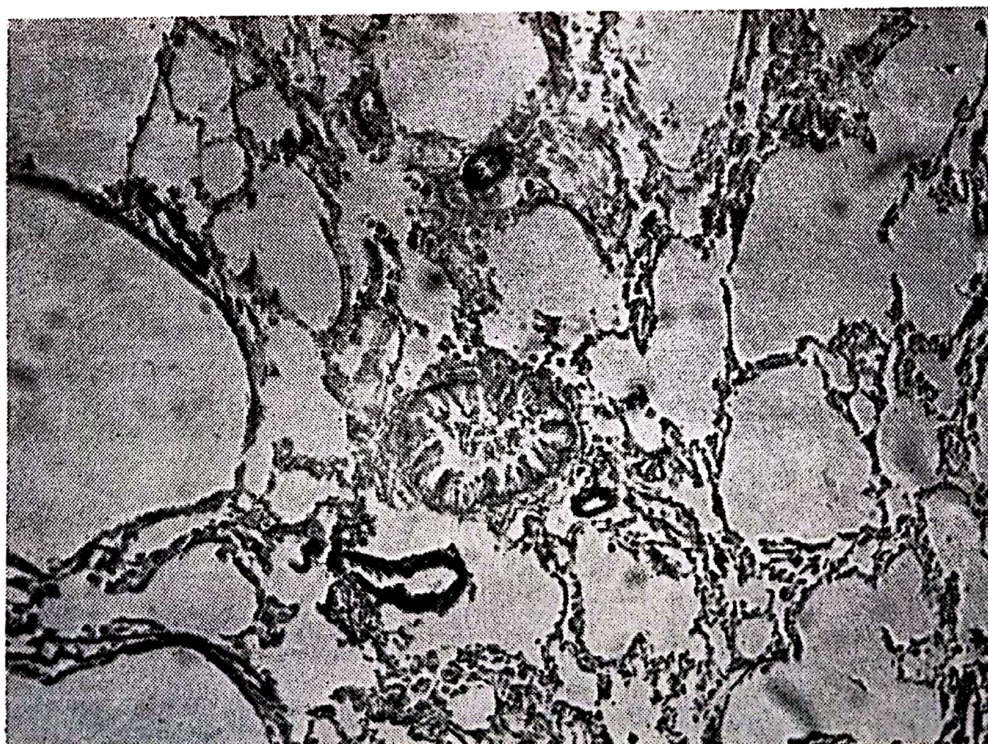


*Fig. 190.* — Lot k (3 luni) Ficat. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

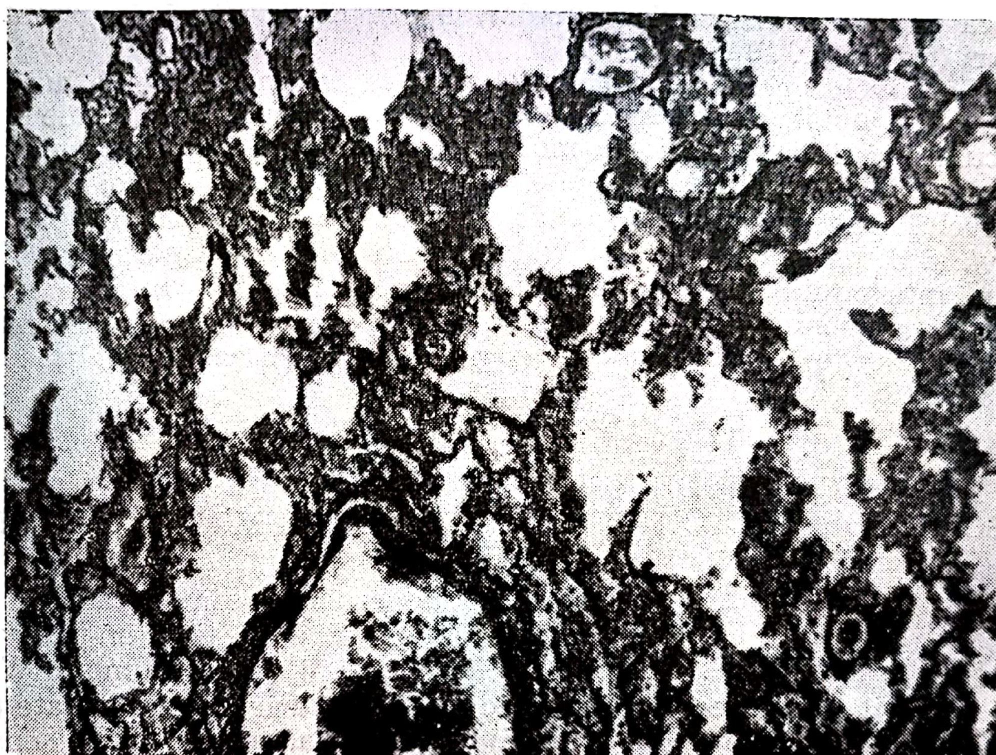


*Fig. 191.* — Lot k (3 luni). Plămîn. Coloraţie orceină, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.



*Fig. 192.* — Lot k (4 luni). Plămîn. Coloraţie Gomori, secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

(figura nr. 193). Elasticul muscular, apare diminuat și fragmentat pe alocuri (figura nr. 194).

La nivelul cordului, leziunile apar la intervalul de 2 luni și se agravează treptat, caracterizîndu-se prin modificări distrofice ale fibrelor musculare, infiltrate limfoplasmocitare, diminuarea globală a mucopolizaharidelor, fragmentarea rețelei elastice și colagenizarea celei reticulinice. La nivelul aortei se constată chiar la intervalul de 2 luni fragmentarea masivă și dispariția pe alocuri a structurilor elastice (figura nr. 195). La nivelul intestinului, la lotul de animale sacrificate la 3 luni, se constată o fibroză a submucoasei. În rinichi, se observă de asemenea leziuni de necroză de ordinul I, îndeosebi la animalele sacrificate la 4 luni. Limitanta elastică glomerulară, este fragmentată.

## ASOCIEREA MODELULUI DE CONJUNCTIVOZĂ DE TIP SCLERODERMIC CU INOCULAREA DE TUMORĂ WALKER

S-a lucrat pe un număr de 30 de șobolani dintre care 15 sănătoși și 15 intoxicați cu beta-amino-propionitril și aflați la un interval de 2 luni de la intoxicare. Ambelor loturi li s-a inoculat tumora Walker, și s-a urmărit sub aspect macroscopic evoluția stării lor de sănătate (creșterea, invazivitatea și metastazarea tumorii Walker). În acest sens, s-a constatat că la 13 dintre șobolanii sănătoși, tumora Walker s-a dezvoltat și a dus la decesul animalelor la interval de 6—8 săptămîni de la inoculare. La 2 dintre ei, tumora Walker nu a devenit evidentă, șobolanii neprezentînd nici un semn de evoluție tumorală.

La șobolanii intoxicați cu beta-amino-propionitril conform schemei modelului experimental se constată următoarele : la 11 dintre șobolanii inoculați cu tumora Walker, tumora nu a evoluat, șobolanii decedînd în mod obișnuit, conform evoluției conjunctivozei experimentale de tip sclerodermic secundară administrării beta-amino-propionitrilului. La 4 dintre șobolani tumora a devenit evidentă, iar animalele au decedat prin fenomene tumorale într-un interval de 6—8 săptămîni de la inoculare.

## CERCETĂRI HISTOPATOLOGICE PE CAZUISTICA DIN CLINICA UMANĂ

Aspectele histopatologice evidențiate cu ocazia cercetării cazuisticii din clinica umană, vin să ateste valoarea modelului experimental de conjunctivoză prezentat. Ne limităm în acest subcapitol a reda doar unele aspecte mai particulare ale complexului lezional histopatologic, urmînd ca în capitolul de discuție a rezultatelor să facem coroborarea dintre elementele histopatologice și unele date furnizate de către examenul clinic și puse la dispoziția noastră prin colaborarea cu Clinica dermato-venerologică Cluj (prof. dr. I. Căpușan).

Referitor la cazuistica de sclerodermie relevăm din punct de vedere histopatologic următoarele : în cadrul sclerodermiei se constată o intensă afectare a elasticului tegumentar. Astfel, aspectul general este cel de fibroelastoză în majoritatea cazurilor. Intervin, bineînțeles, variații regio-

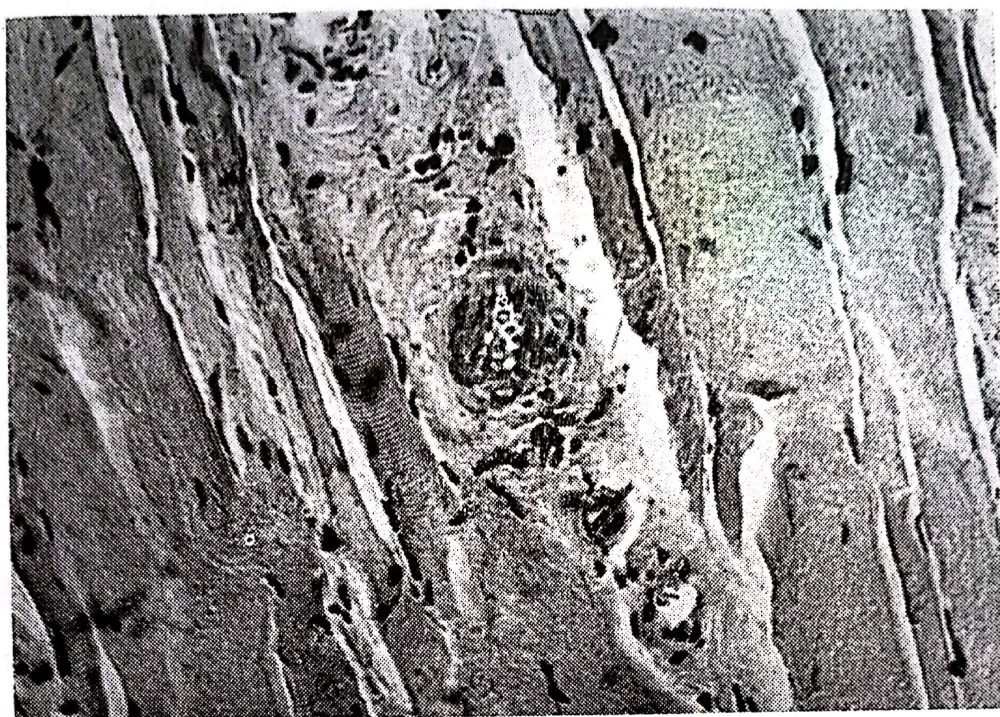


*Fig. 193.* — Lot k (2 luni). Mușchi striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

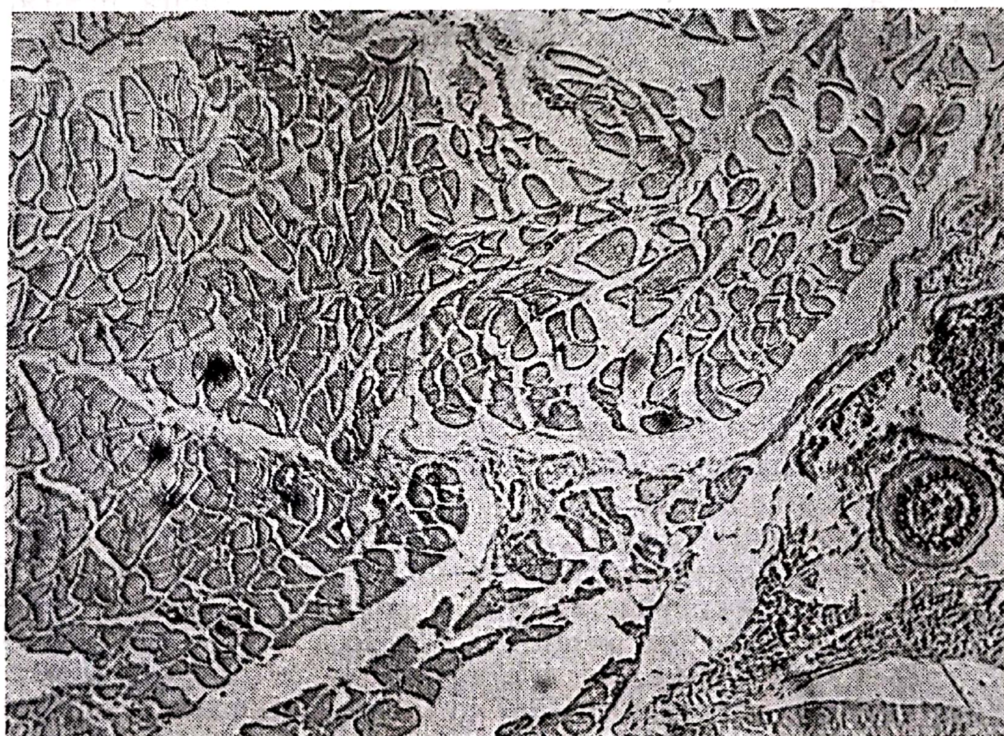


*Fig. 194.* — Lot k (3 luni). M. striat. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

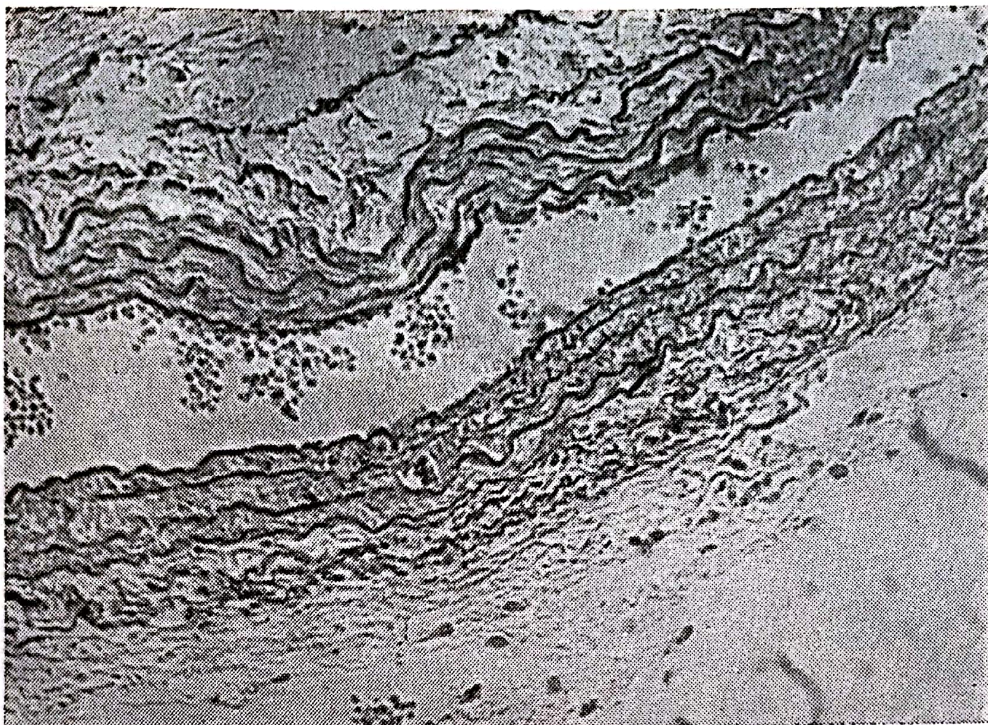


*Fig. 195.* — Lot k (3 luni). Mușchi striat. Colorație orceină secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

nale; în acest fel, structurile elastice ajung să prevaleze asupra celor conjunctive, apropiindu-se de aspectul de elastoză (figura nr. 196), într-un grad mai marcat sau într-un grad mai diminuat (figura nr. 197). Se remarcă variații regionale ale elasticului. Astfel, dispoziția paralelă a structurilor elastice apare net la limita dintre dermul profund și hipoderm, pe cînd în dermul superficial atît colagenul cît și elastina au o distribuție mai inegală (figura nr. 198). Totodată, în dermul mijlociu unele dintre elastice apar îngroșate (figura nr. 199). În unele locuri, elasticul apare cu un aspect granular pulverulent (figura nr. 200). În cazurile de formă avansate de boală se constată diminuarea aproape pînă la dispariție a structurilor elastice (figura nr. 201). În ce privește elasticul vaselor tegumentare se constată îngroșări și fragmentări atît ale limitantei externe cît și ale limitantei interne (figura nr. 202), îndeosebi la cazurile cu diminuare masivă globală a elasticului (figura nr. 203). Colorațiile pentru colagen indică atrofia epidermului, dispariția papilelor dermice, anexele devin atrofice și sînt situate superficial, fibrele colagene apar condensate iar printre ele se remarcă existența unui infiltrat limfoplasmocitar iar în zonele unde apar bulbii piloși adventiția acestora determină o fibrilare mai fină în contrast cu vecinătatea glandelor sebacee (figura nr. 204). Pe alte preparate atrofia epidermică este și mai marcată, limita dintre epiderm și derm fiind perfect rectilinie. Fascicolele colagene sînt relativ groase și prezintă nuclei la intervale aparent egale (izocariotopie). Se văd și vase cu pereți contractați fără infiltrate inflamatorii adventițiale (figura 205). Remarcăm faptul că distribuția inegală a fasciculelor colagene dinspre superficial spre profund, se reflectă și în constituția pereților arteriolari. Evidențiem, de asemenea, în dermul profund prezența de infil-

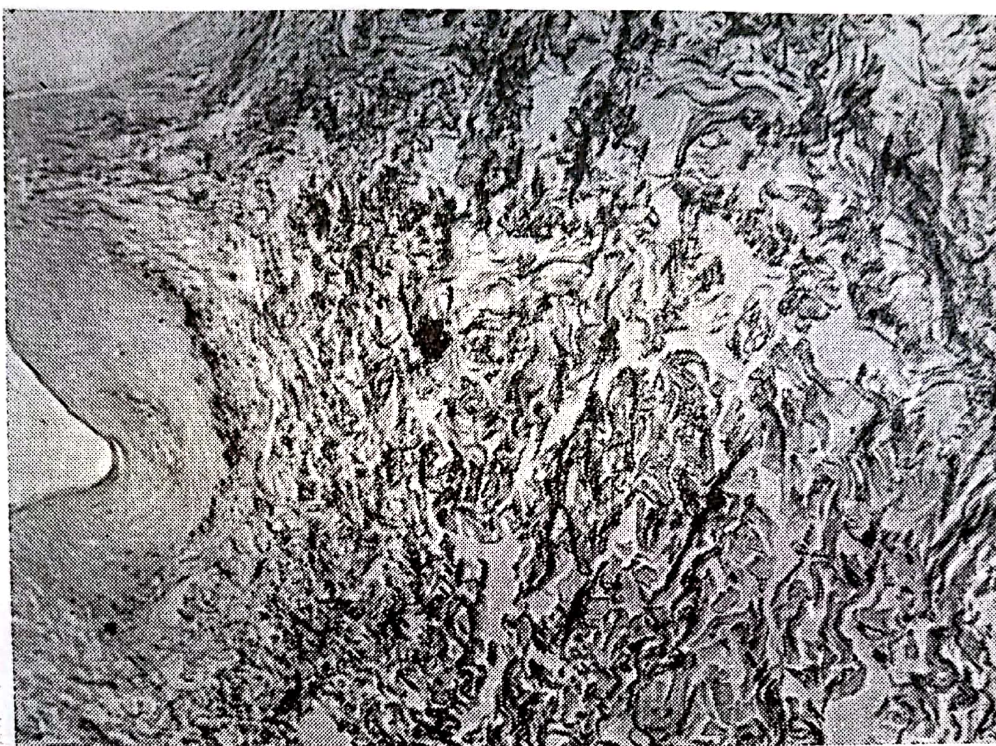


*Fig. 196.* — Lot k (2 luni). Aortă. Colorație orceină. Secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

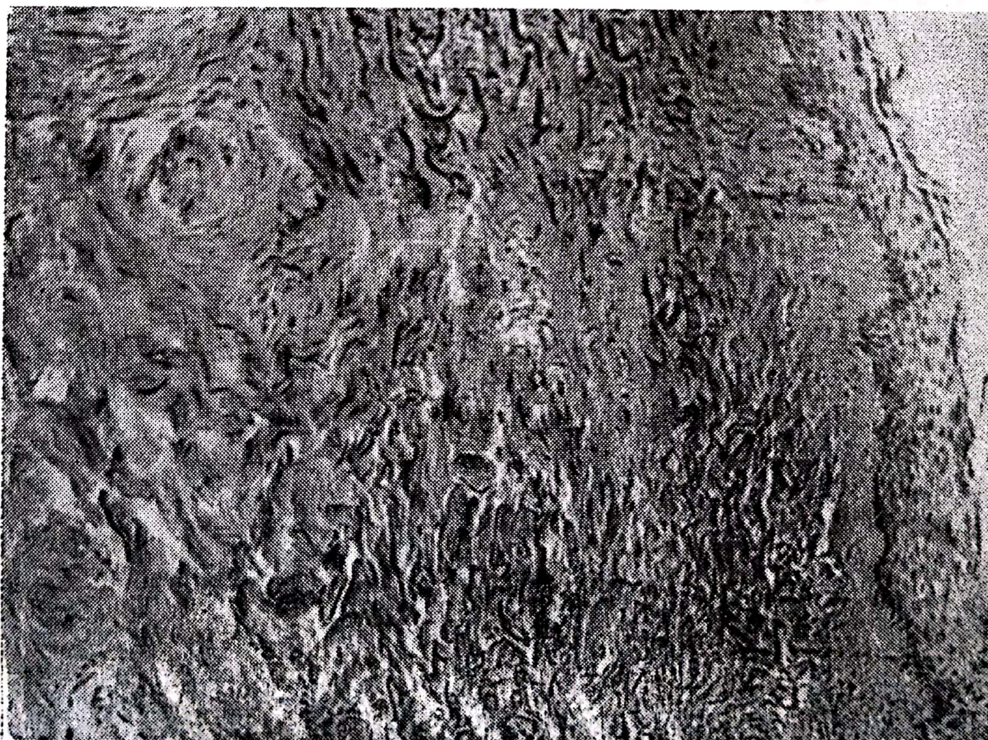


*Fig. 197.* — Sclerodermie ; tegument ; colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

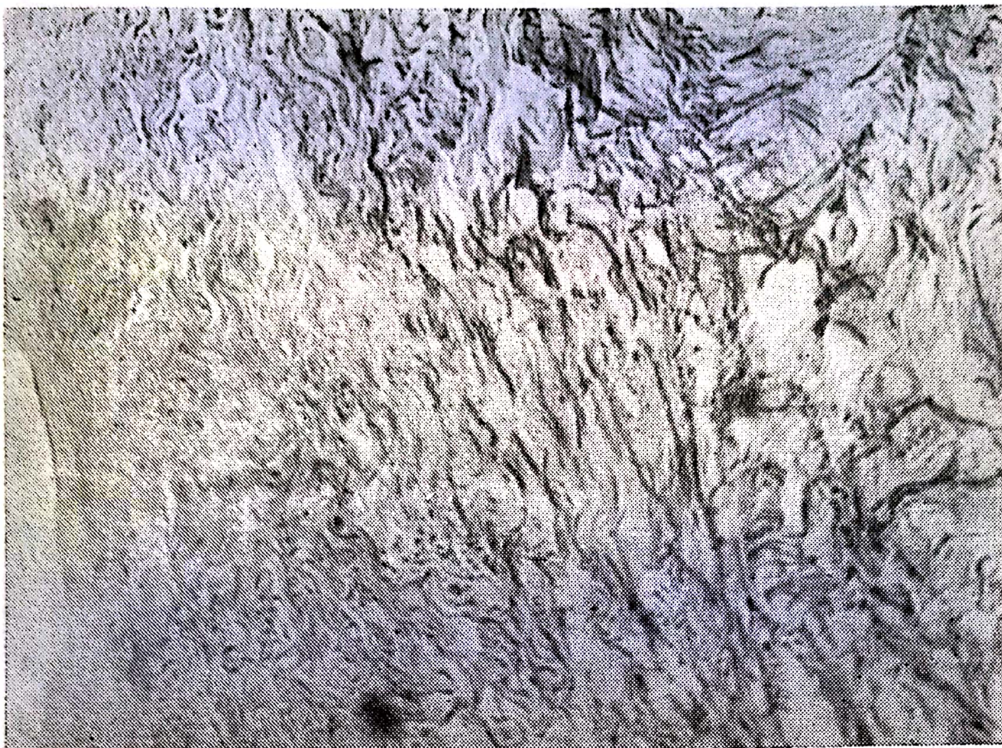


*Fig. 198.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

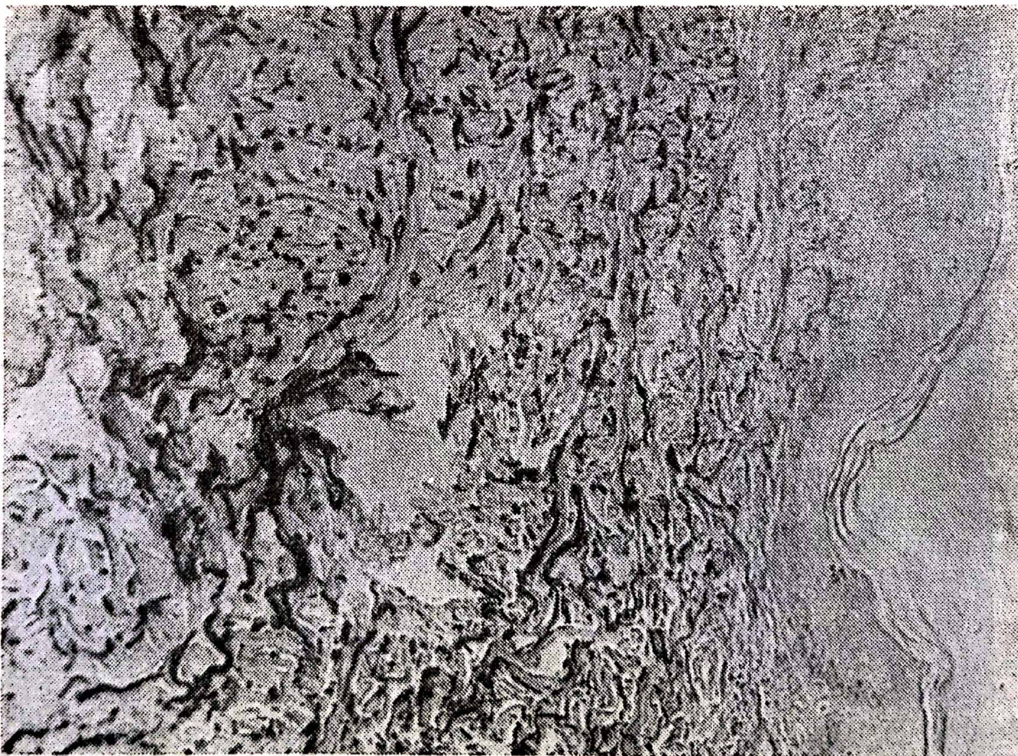


*Fig. 199.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

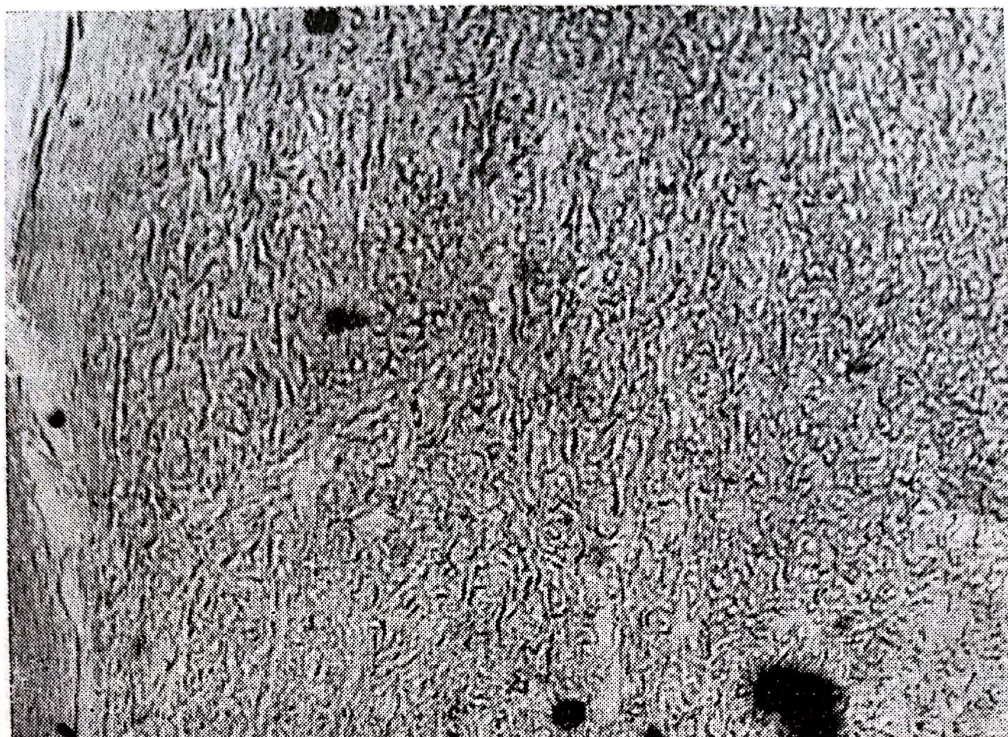


*Fig. 200.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

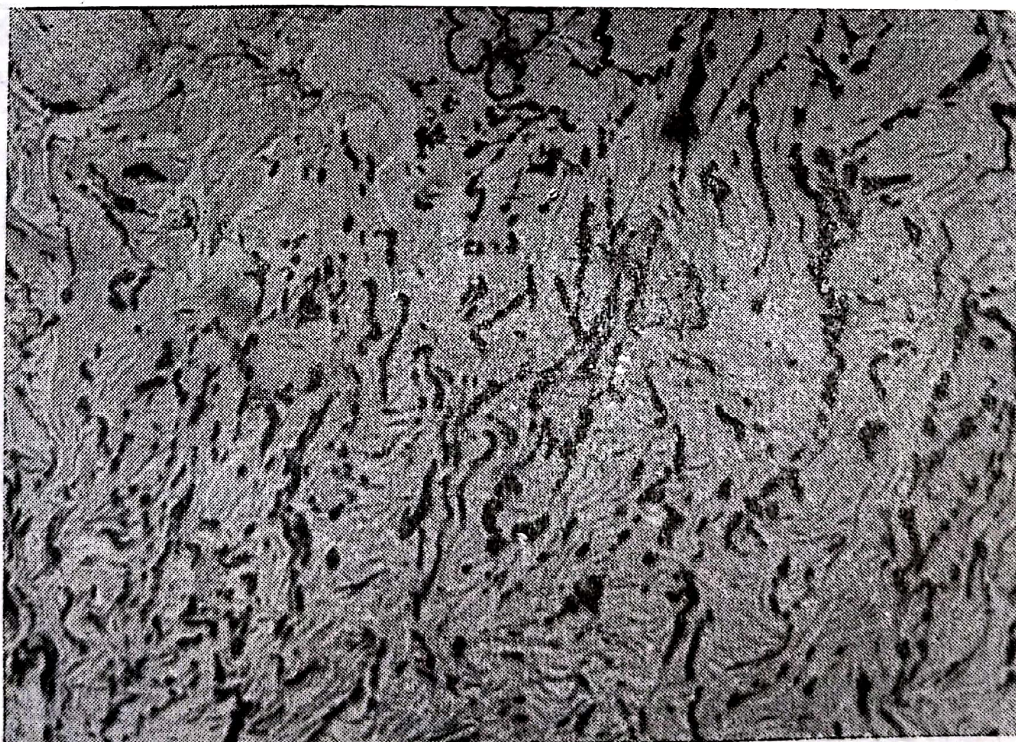


***Fig. 201.*** — **Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.**



*Fig. 202.* — Sclerodermie, Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

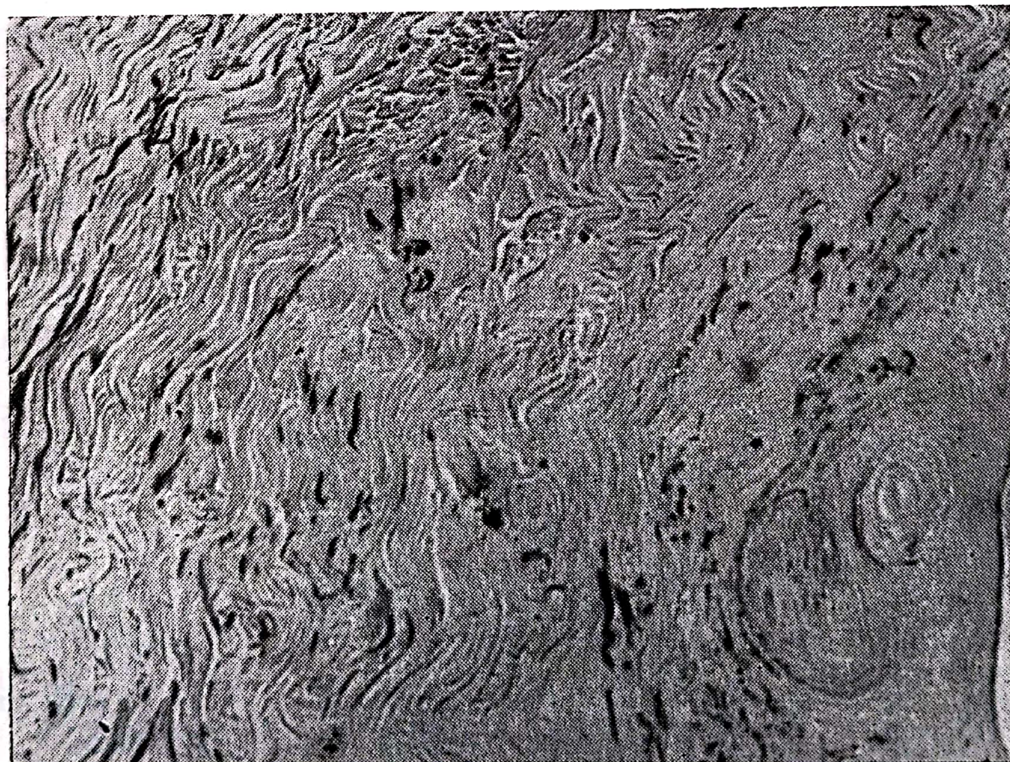


*Fig. 203.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 204.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.



*Fig. 205.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

trate histiocitare (figura nr. 206). Densitatea fibrelor colagene groase poate deveni extremă, realizînd aspectul de placarde, chiar și acolo unde capilarele conțin hematii bine individualizate. Remarcăm faptul că limfaticele vecine nu sînt dilatate, iar în dermul superficial, subepidermic, fibrele fine predomină cu mult. Se remarcă o densitate inegală a nucleilor (figura nr. 207 și nr. 208). Colorația Gomori arată o scădere marcată a argentofiliei fibrelor reticulare (figura 209). Reacția PAS rămîne negativă mai ales acolo unde fasciculele colagene sînt foarte groase, cu aspect hialinic sub un epiderm cu denivelări profunde foarte pronunțate. Se remarcă, de asemenea, prezența, îndeosebi în dermul profund, a infiltratului histiocitar (figura nr. 210). Pe unele preparate colorația PAS este total negativă, rămînînd un ușor grad de pozitivitate în jurul elementelor vasculare (figura nr. 211), sau a anexelor, îndeosebi a glandelor sudoripare (figura nr. 212). Uneori elementele mucopolizaharidice pot rămîne prezente și la nivelul papilelor dermice ce uneori pot să persiste. O mențiune aparte trebuie făcută asupra reacției vasculare întîlnite în sclerodermie. Astfel se constată procese de endotelită mai ales în dermul profund și hipoderm (figura nr. 213). Remarcăm în jurul vaselor bogate infiltrate limfoplasmocitare (figura nr. 214), iar uneori pereții arteriolari apar modificați ca structuri fibroase și densitate sporită de nuclei în același timp capilarele venoase fiind dilatate (fig. 215 și 216). Se constată, de asemenea, prezența în interiorul vaselor ce evidențiază procese de endotelită și a unor trombi (figura nr. 217). Cercetarea histopatologică a limfaticelor tegumentare la bolnavi cu sclerodermie după injectare de albastru-Evans (78), ne arată la colorațiile obișnuite omogenizarea pereților vasculari (figura 218). Colorația pentru elastic indică afectarea masivă a rețelei elastice fibrilare (figura nr. 219). Colorația V. G. relevă un proces masiv de fibroză ce interesează structurile colagenice din pereții vasului limfatic (figura 220). Iar colorația PAS, indică păstrarea structurilor mucopolizaharidice pînă în etape destul de avansate (figura nr. 221). Cercetarea unor limfatice situate pe fața dorsală a piciorului la bolnavi cu sclerodermie indică leziuni asemănătoare (figura nr. 222). Cercetarea cazurilor de periarterită nodoasă ne indică următoarele leziuni : se remarcă prezența arteriolelor cu infiltrat perivascular limfoplasmocitar, peretele arteriolar evidențiind un grad moderat de fibroscleroză (figura nr. 223). Se relevă adventiția vasculară încărcată cu un material omogen și relativ intens colorat, în jur existînd elemente voluminoase de tip histiopoliblastic, în contrast cu limfopoliblastele marginale mult mai mici. Se remarcă, de asemenea, prezența necrozei fibrinoide (figura nr. 224). Pe alte preparate, de asemenea, se verifică leziunea periarteriolară cu o componentă poliblastică și histioidă evidențiindu-se în plus că ramurile vasculare mai mici, de asemenea arată manșoane inflamatorii (figura nr. 225).

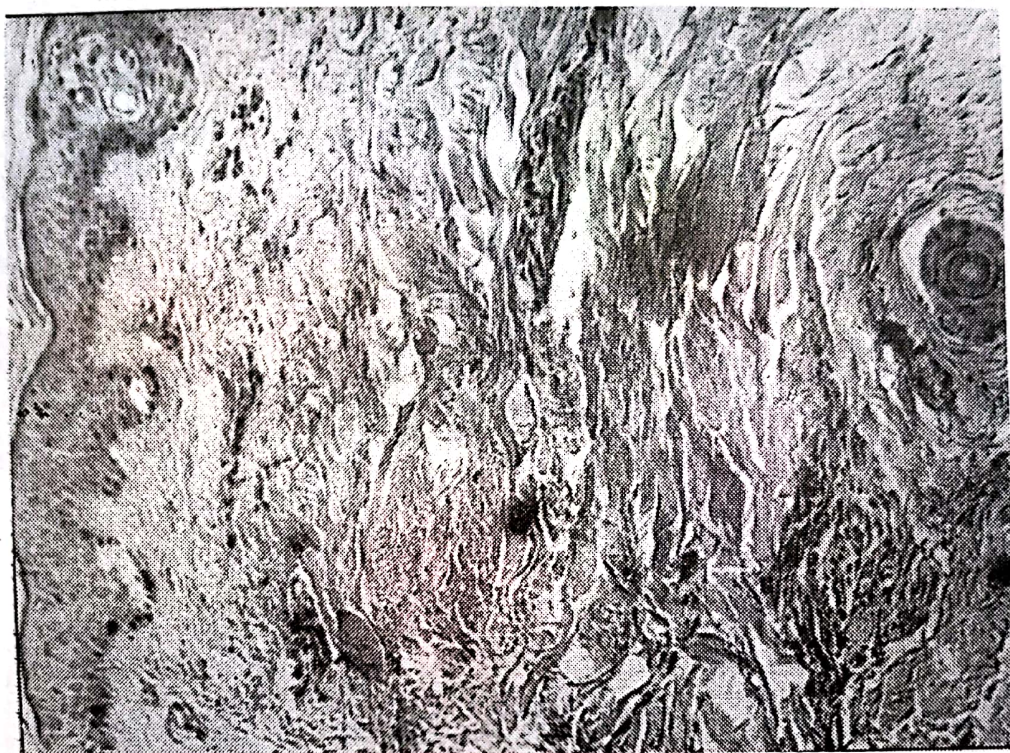


*Fig. 206.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

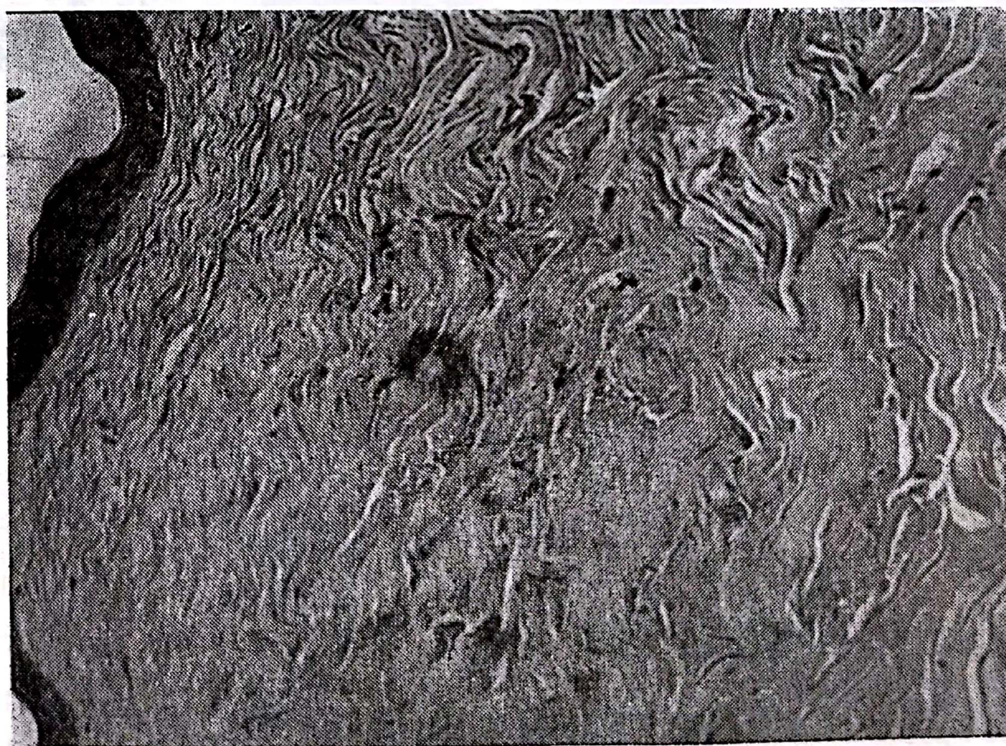


*Fig. 207.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 208.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 209.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 210.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație Gomori, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

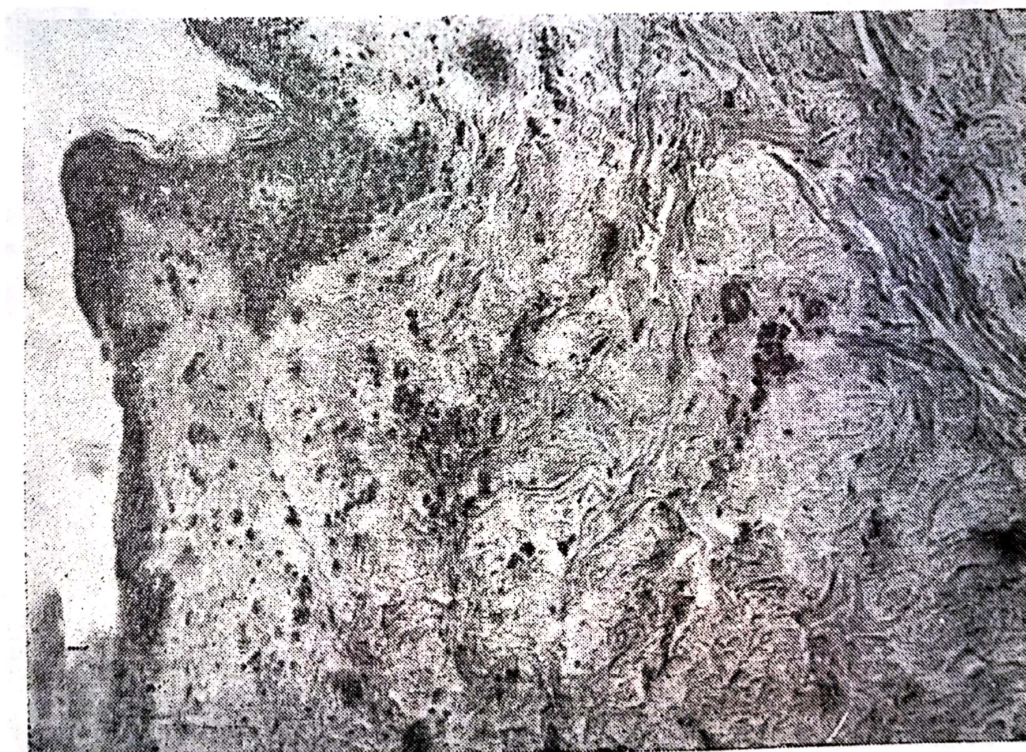


*Fig. 211.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

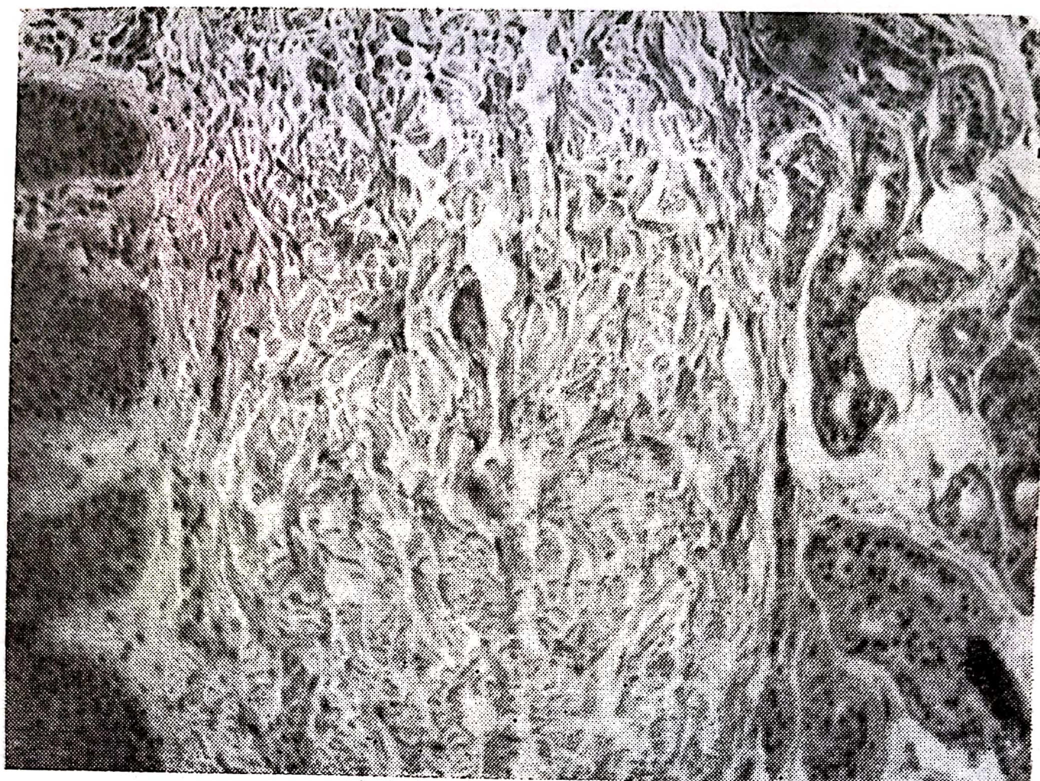


*Fig. 212.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

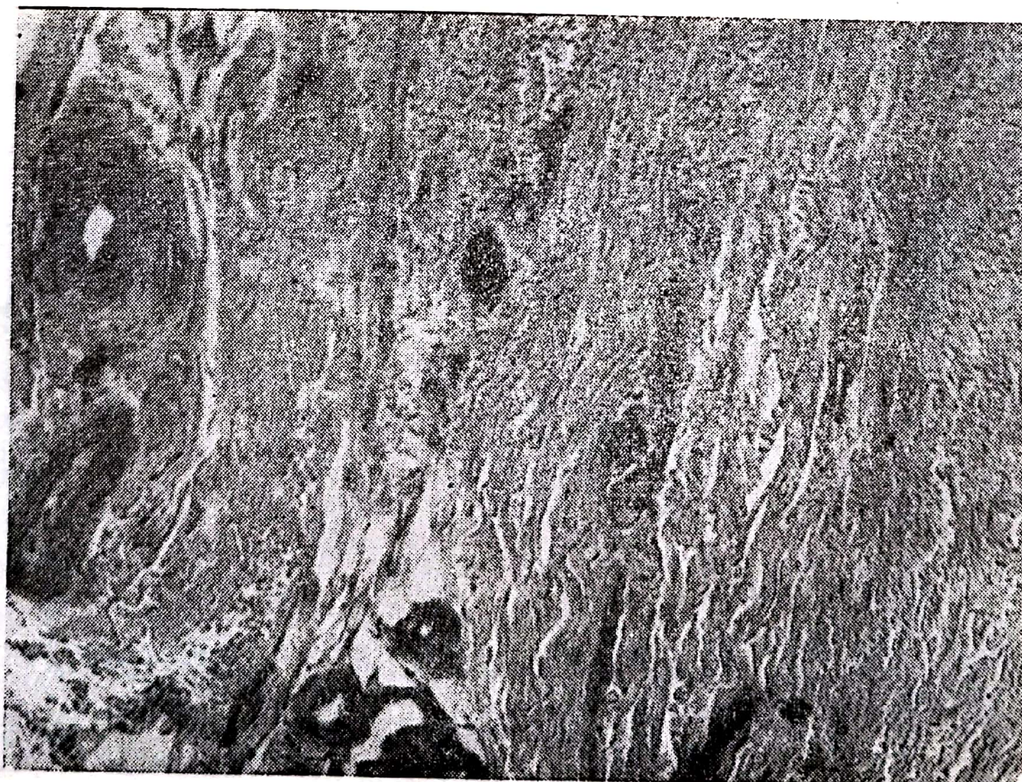


*Fig. 213.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

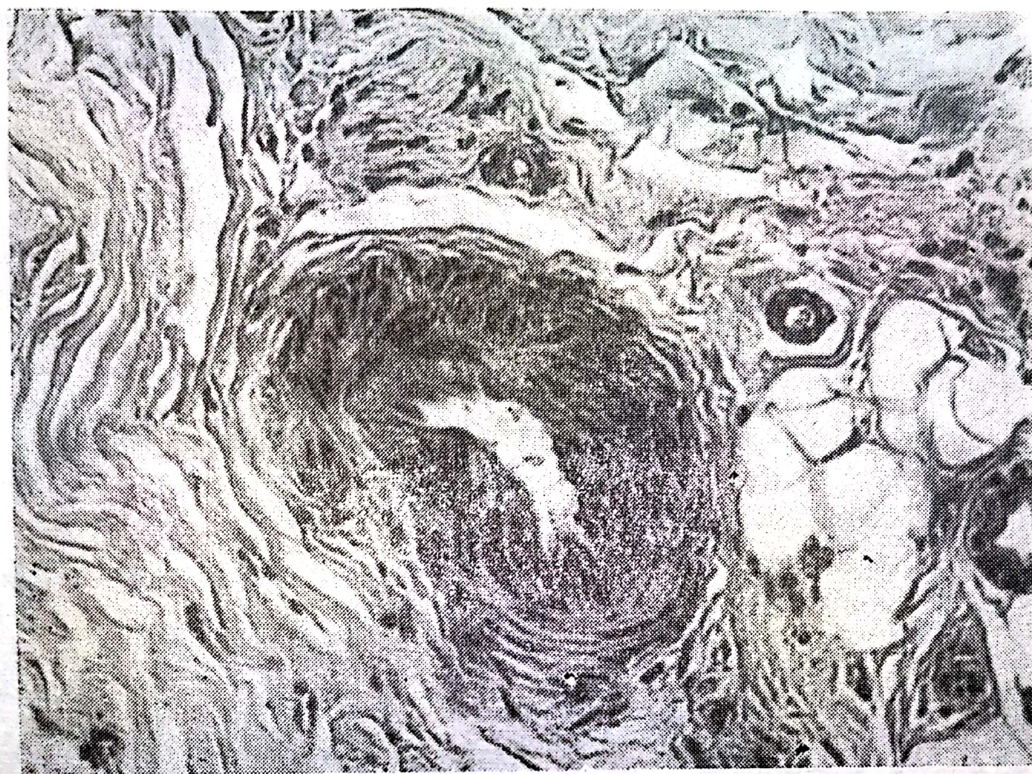


*Fig. 214.* — Sclerodermie. Tegument. Coloraţie PAS, secţiune 5 microni, 10×40. Explicaţia în text.

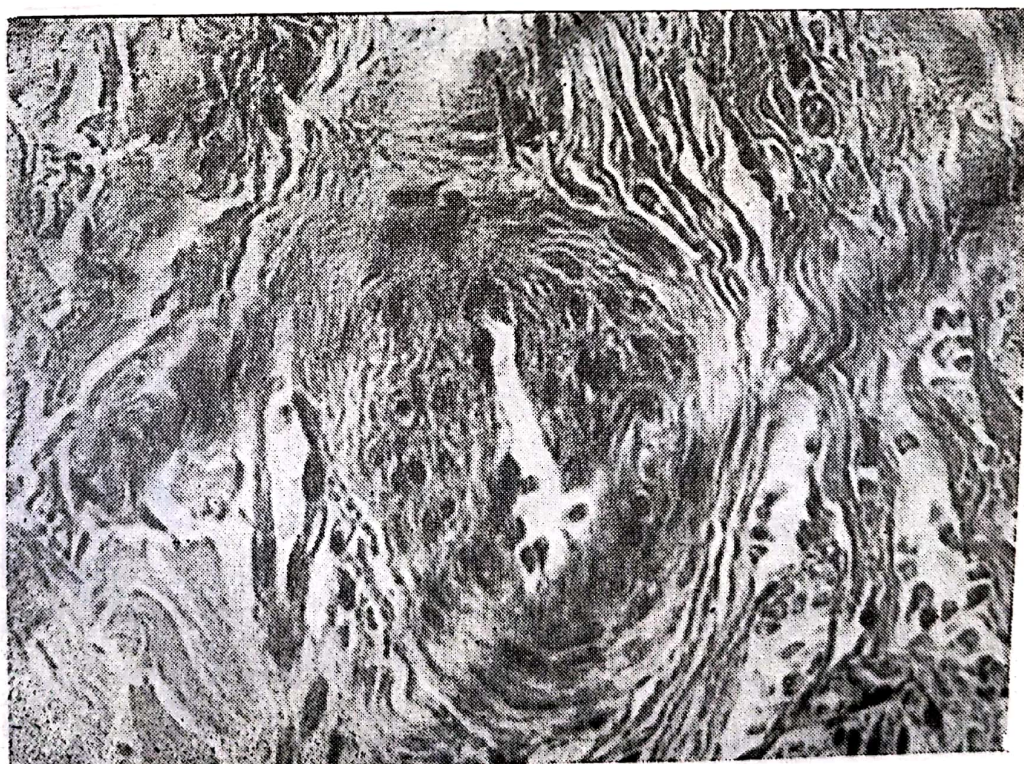


***Fig. 215.*** **— Sclerodermie. Tegument. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×20. Explicaţia în text.**

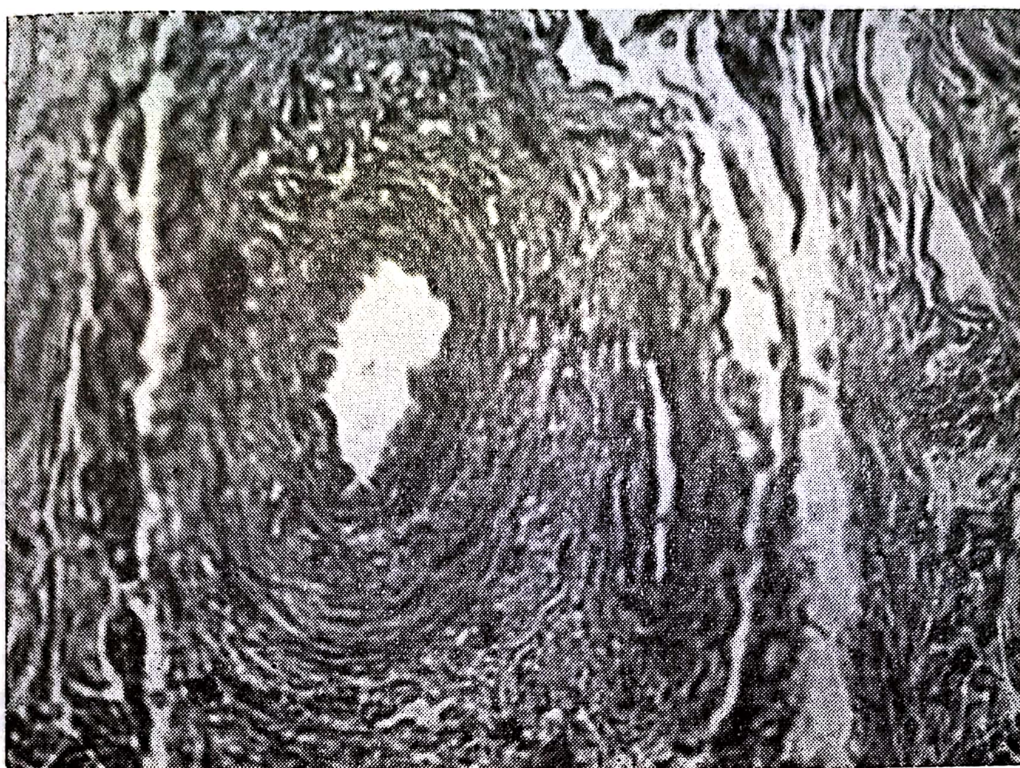


*Fig. 216.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

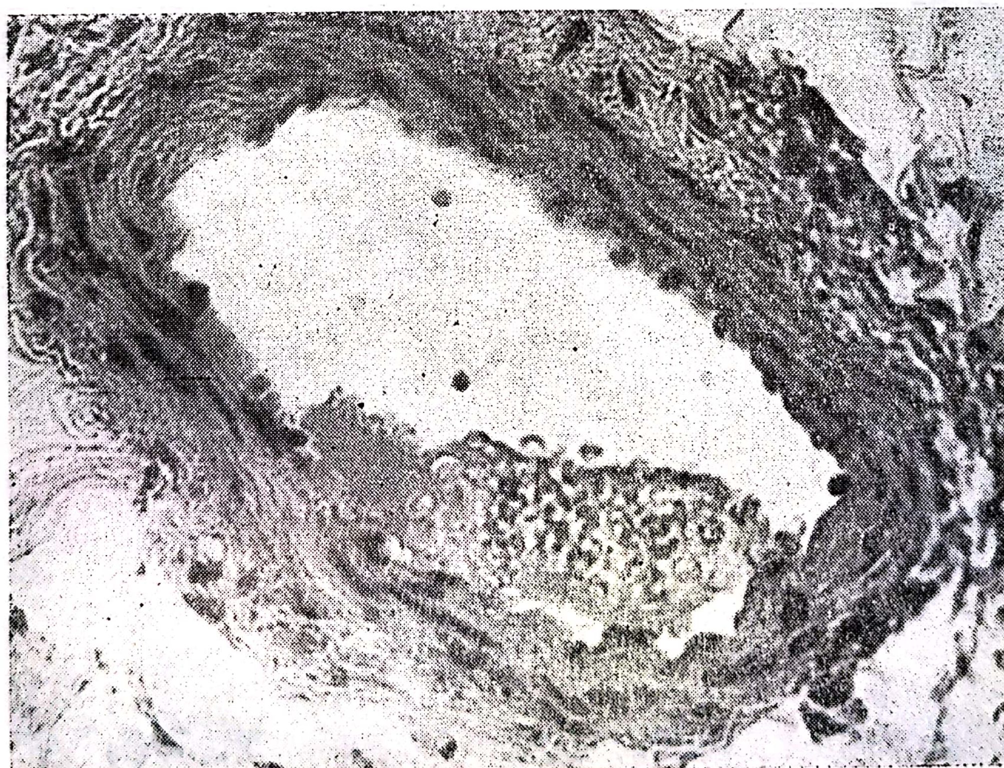


*Fig. 217.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

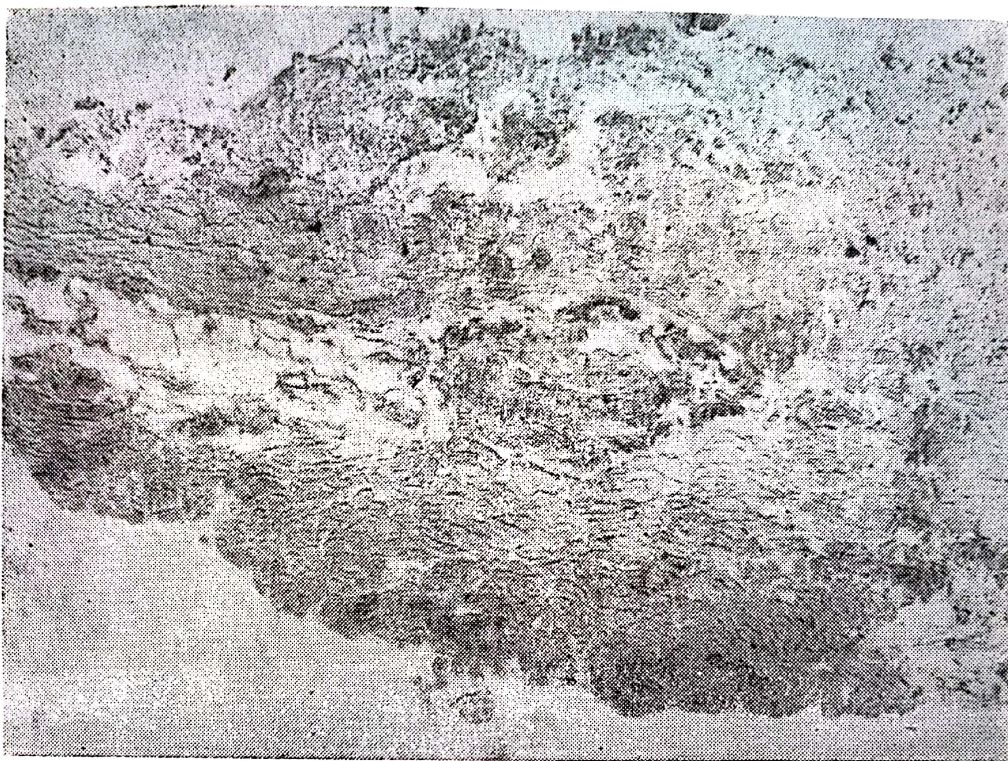


*Fig. 218.* — Sclerodermie. Tegument. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

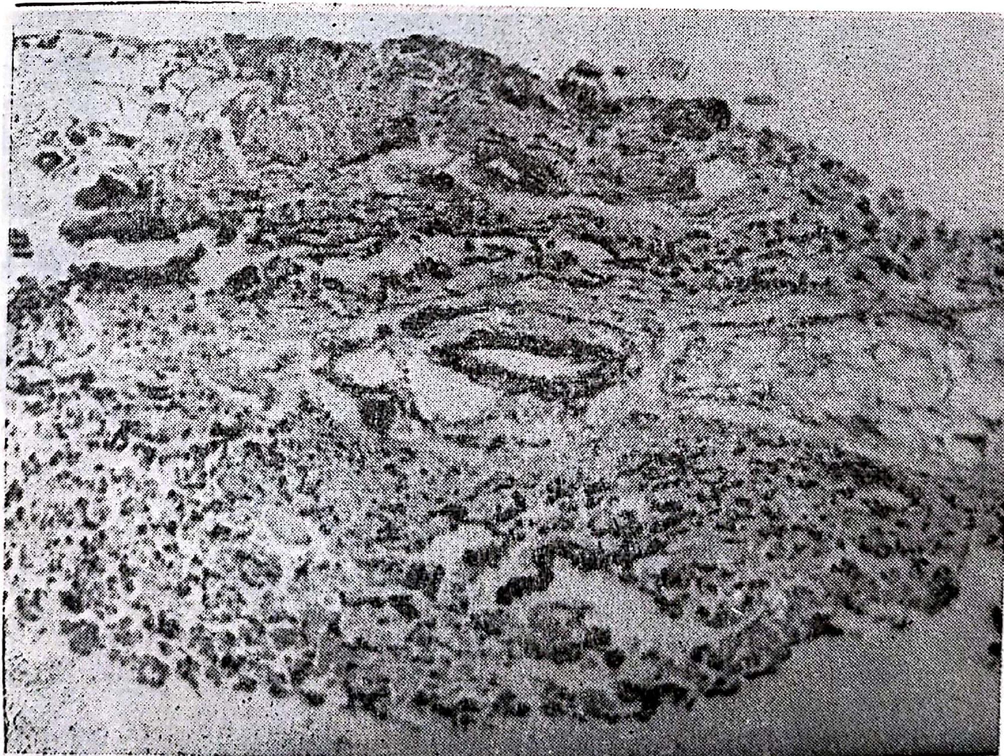


*Fig. 219.* — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.



*Fig. 220.* — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație orceină, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

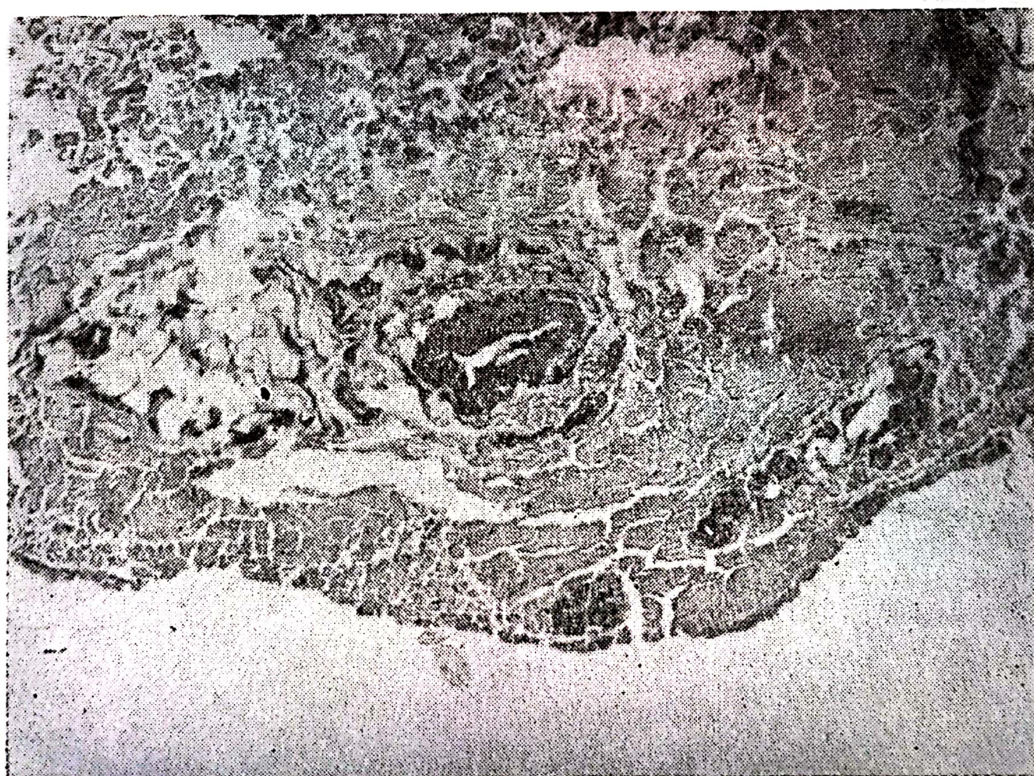


*Fig. 221.* — **Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație V. G., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.**

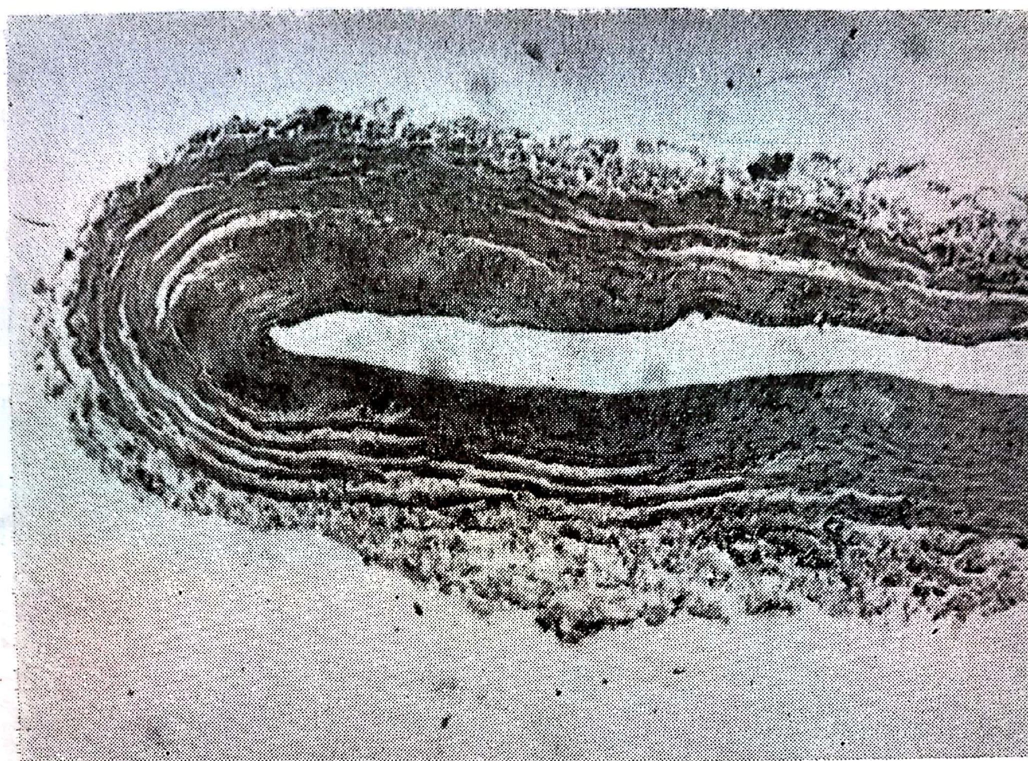


*Fig. 222.* — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație PAS, secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

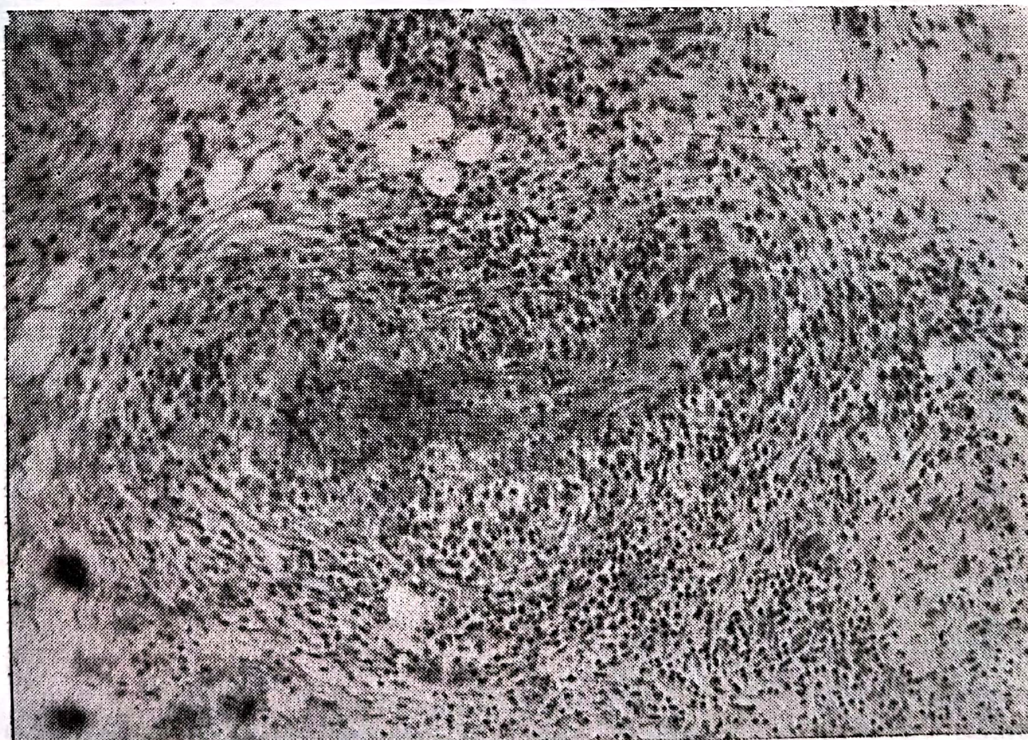


*Fig. 223.* — Sclerodermie. Limfatic tegumentar. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

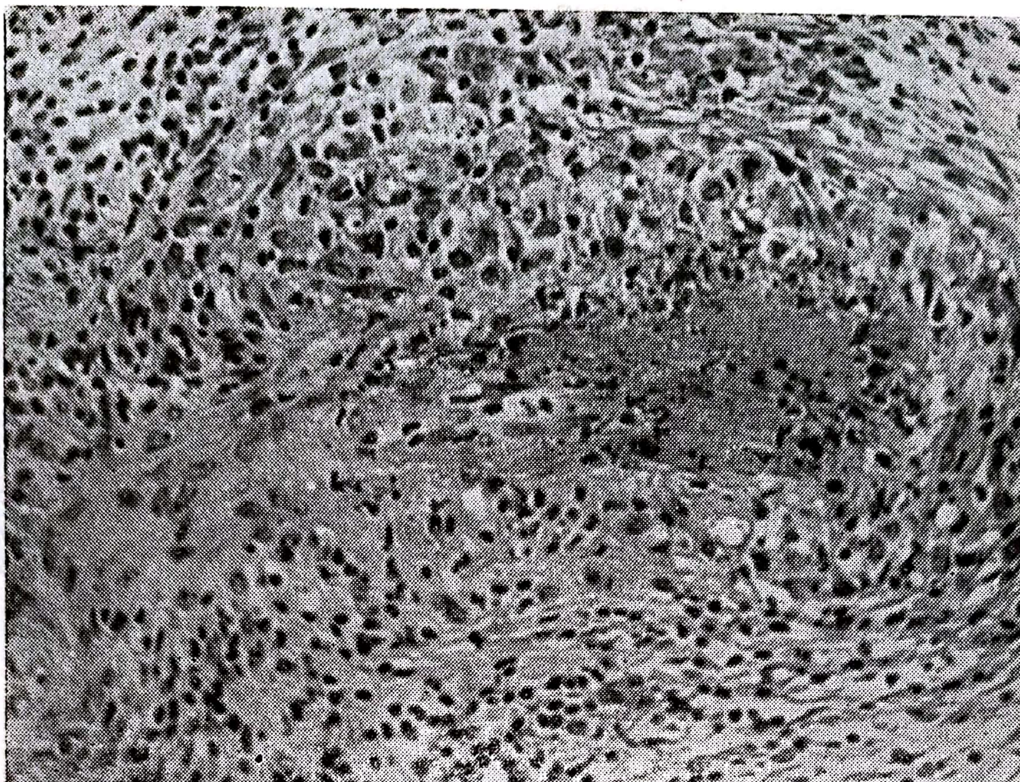


*Fig. 224.* — Periarterită nodoasă. Arteriolă. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×20. Explicația în text.

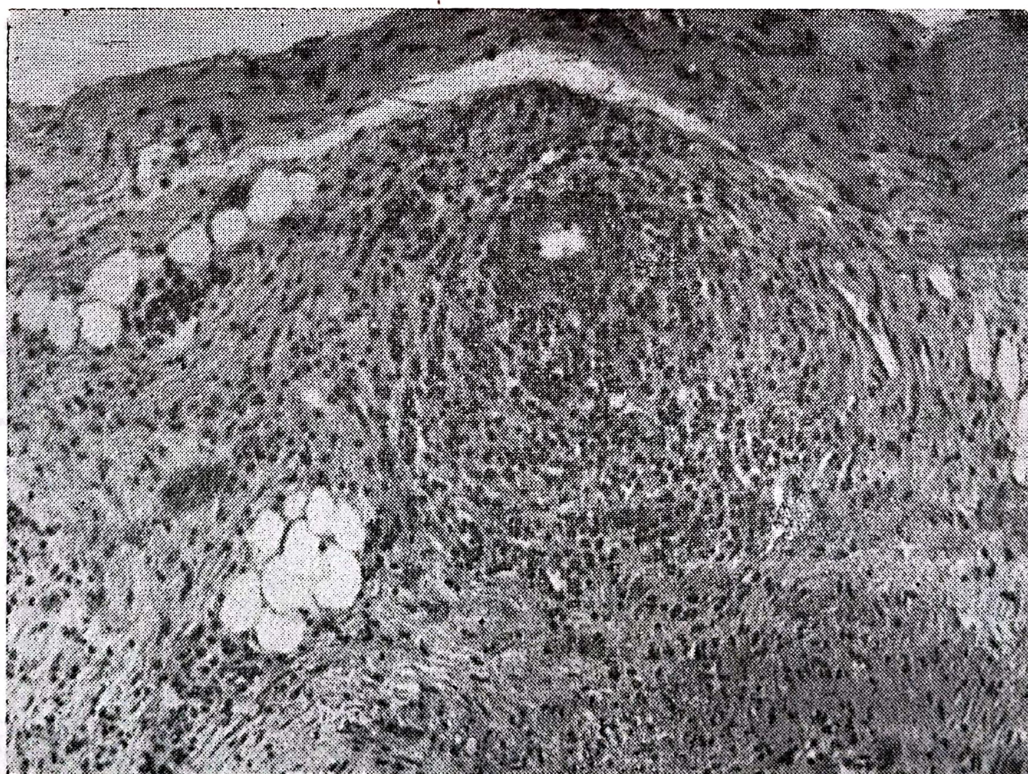


*Fig. 225.* — Periarterita nodoasă. Arteriolă. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

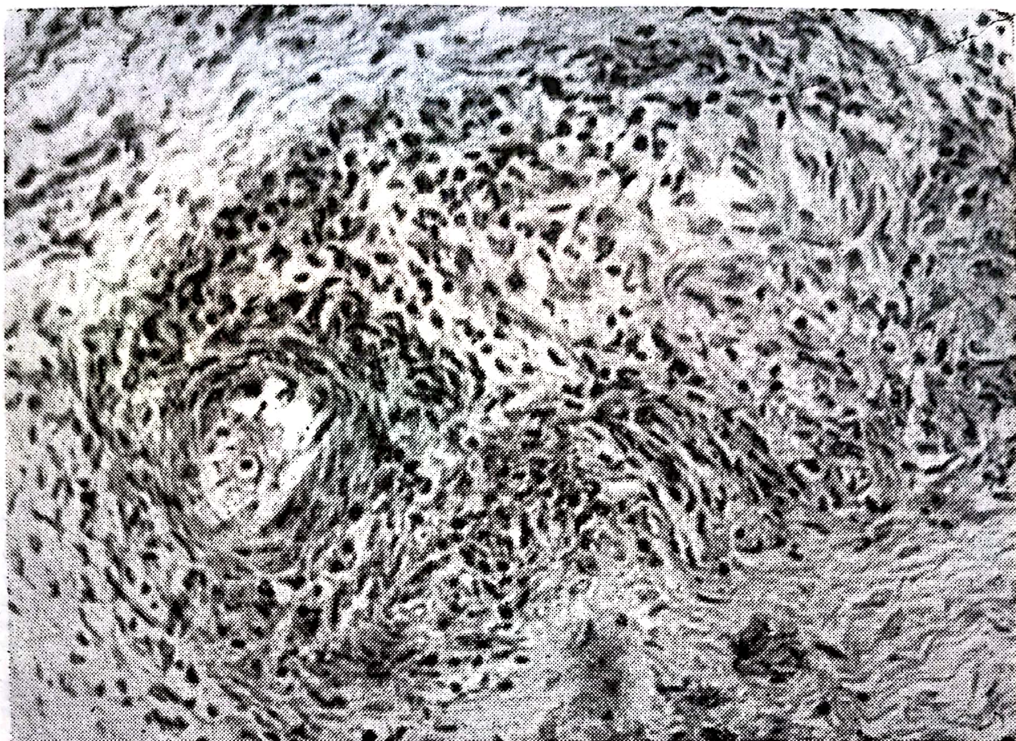


*Fig. 226.* — Periarterită nodoasă. Arteriole. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

Polimorfia elementelor reactive din derm, poate realiza aspecte cu totul particulare sub forma unor elemente slab colorate imbricate ca foile unui bulb de ceapă uneori. Periferia însă rămîne formată din elemente limfoide și fibroblastice masive (figura nr. 226). Uneori, procesul infiltrativ din hipoderm se extinde și în interstițiile fibrelor musculare striate, realizînd o miozită disecantă aflată aici la stadiul infiltrativ. Tendința la extensiune apare și prin componenta histiocitară relativ bogată ca și prin abundența formelor histiopoliblastice, avînd probabil un rol prefibroblastic (figura nr. 227). La limita dintre hipoderm și musculatura striată se remarcă o zonă cu o relativ mare bogăție de nuclei în contrast cu endomiziu care practic nu prezintă decît foarte rare elemente migratorii (figura nr. 228). În musculatură se constată leziuni degenerative și infiltrate histiopoliblastice asemănătoare cu cele din conjunctivoza experimentală (figura nr. 229).

În jurul vaselor, se relevă o foarte marcată infiltrație limfohistioplasmocitară (figura nr. 230), iar necroza fibrinoidă este, de asemenea, evidentă (figura nr. 231). Și în cazul acestor leziuni PAS pozitivitatea diminuă progresiv, iar structurile elastice apar diminuate și fragmentate.



*Fig. 227.* — Periarterită nodoasă. Arteriole. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

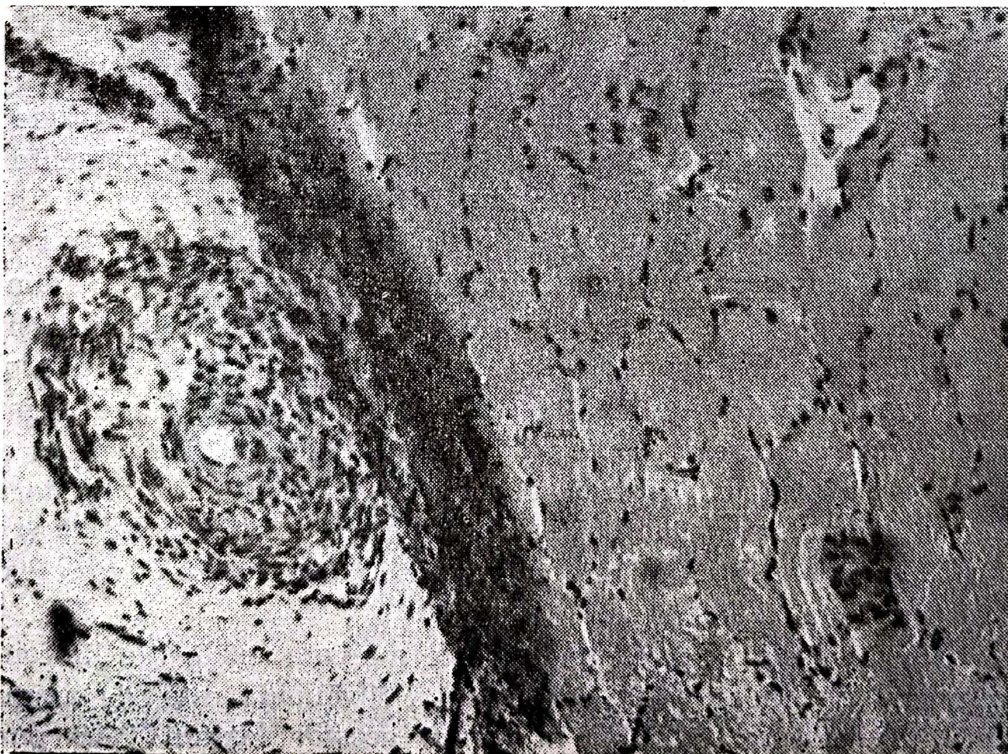


*Fig. 228.* — Periarterita nodoasă. Hipoderm. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×10. Explicația în text.

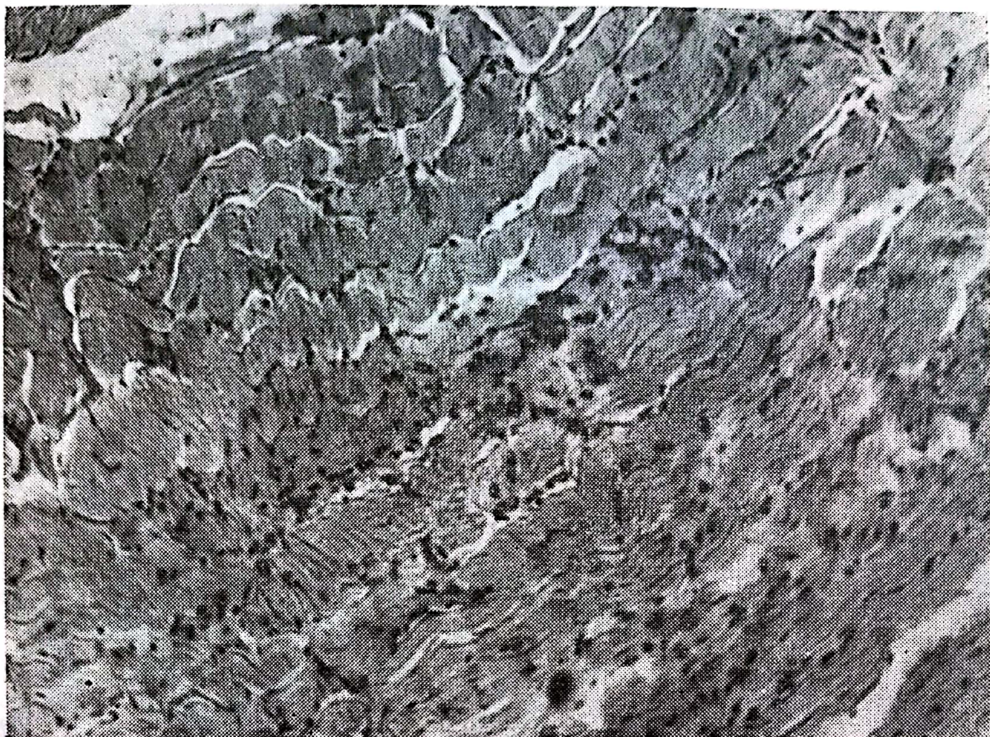


*Fig. 229.* — Periarterită nodoasă. Hipoderm. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

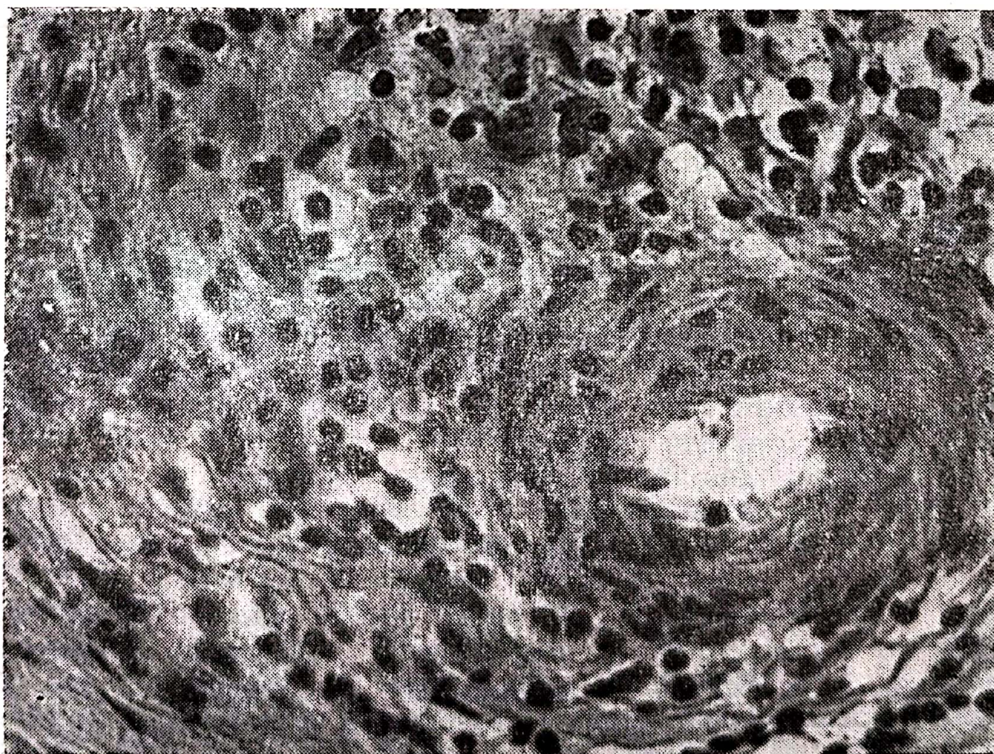


*Fig. 230.* — Periarterită nodoasă. Muşchi striat. Coloraţie H. E., secţiune 5 microni, 10×10. Explicaţia în text.

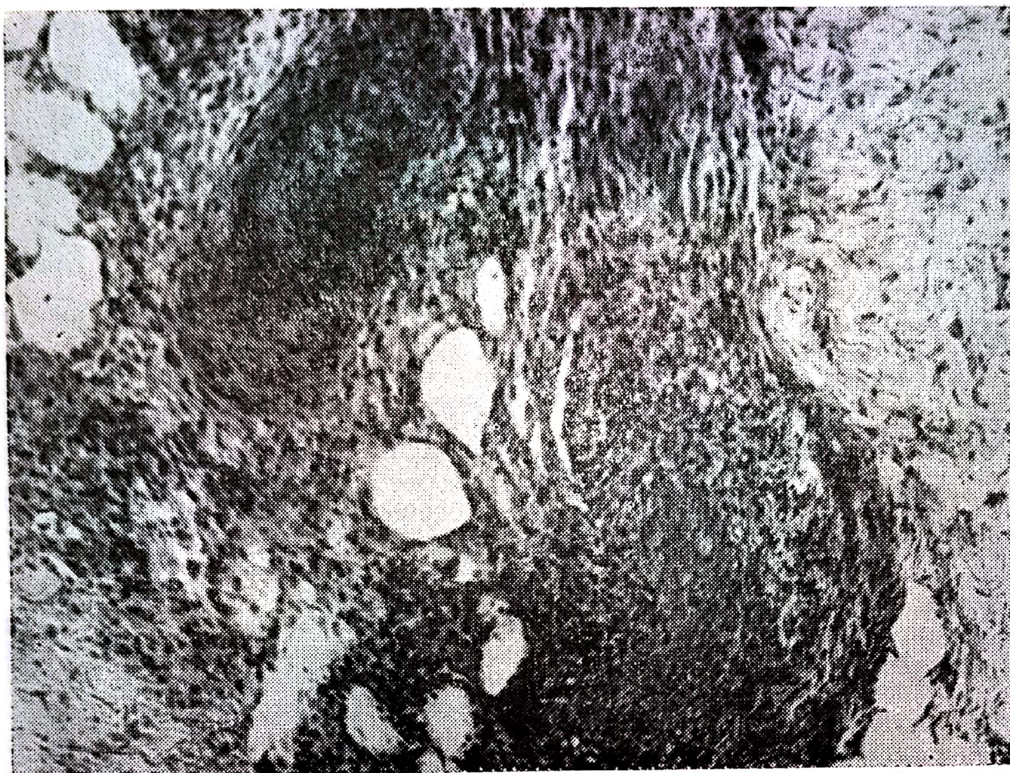


*Fig. 231.* — Periarterită nodoasă. Vas sanguin. Colorație H. E., secțiune 5 microni, 10×40. Explicația în text.

# V

## INTERPRETAREA UNOR REZULTATE PROPRII OBȚINUTE PE MODELELE DE CONJUNCTIVOZĂ REALIZATE

*Privitor la aspectele histopatologice* evidențiate pe modelele noastre experimentale de conjunctivoză de tip sclerodermic și tip porfiric asociate cu acțiunea a diferiți factori biologici și corelate cu elementele histopatologice decelate pe cazurile din clinica umană, se pot aprecia sintetic următoarele :

La lotul a) *(conjunctivoză de tip sclerodermic)*, considerind global leziunile remarcăm următoarele : un grad relativ de edem din ce în ce mai intensificat de la suprafață spre profunzime, paralel cu secvențele procesului experimental. Acesta pare a corespunde și hiperemiei și proceselor reactive manifestate prin infiltrații limfohistiopoliblastice. Predomină net în tegument elementul limfoid. Colorația pentru elastic arată destrucția progresivă, începînd cu intervalul de 3 luni, a rețelei elastice. Edemul persistă chiar atunci cînd excesul de fibre colagenice la intervalul de 4 luni, devine accentuat. Materialul PAS pozitiv diminiuă progresiv, cu progresiunea leziunilor, păstrîndu-se însă în stadiile avansate în structura pereților arteriolari. De remarcat că fibrele musculare din hipoderm, începînd cu intervalul de 4 luni, pot prezenta leziuni degenerative cu aspect de balonizare, ducînd la compresiunea elementelor musculare vecine, ce apar deformate. În stadiile avansate, la 6 luni, se constată proliferarea fibroasă între fibrele musculare și existența de infiltrate histiolimfoplasmocitare.

Leziunile hepatice ce apar doar la 4 luni, se relevă prin existența unei ectazii a capilarelor lobulare însoțită de un exces de elemente kupfferiene și de hepatocite, citopicnotice, acestea din urmă corespunzînd probabil atît elementelor resorbite de origine extrahepatică, precum și celulelor Kupffer într-o etapă înaintată a lezării lor. Reactivitatea hepatocitară de obicei se manifestă prin anizocorie și anizocromie, dar în cazul de față prezența nucleilor bigeminați este o dovadă că adaptarea

hepatocitului se menţine relativ bună. Constatarea aceasta trebuie însă să ţină seama de steatoza spumoasă moderată a hepatocitelor, de cariopicnoza lor consecutivă, ca şi de procese mai puţin frecvente, ce duc la necroza de coagulare a unor hepatocite. Elasticul hepatic este diminuat, reţeaua reticulinică prezintă leziuni minime iar mucopolizaharidele îşi păstrează, în general, dispoziţia.

În plămîn sînt asociate emfizemul compensator, staza vasculară şi alterarea alveolelor cu elemente descuamate, ceea ce accentuează în plus acest aspect, infiltratele fiind predominant histioplasmocitare în interstiţii. Leziunile elastice, cu predominanţă a celui alveolar, sînt frecvente şi apar constant după 4 luni. Miocardul arată în mod semnificativ atît fibre cu striaţia transversală păstrată cît şi fibre cu modificări distrofice, însoţite de hiperplazie conjunctivă, destrucţia elasticului şi infiltrate histioplasmocitare ce devin mai numeroase, paralel cu procesul de fibroză. Leziunile în muşchii striaţi apar la 3 luni, şi denotă aceleaşi procese de distrofie şi fibroză. În stadii tardive apar, de asemenea, leziuni intestinale caracterizate prin fibroza submucoasei şi leziuni renale, caracterizate prin descuamare epitelială şi tulburări în dispoziţia mucopolizaharidelor.

Toate aceste aspecte lezionale caracterizate generic prin hiperplazia conjunctivă, reacţia celulară histioplasmocitară şi poliblastică, procesele de endotelită arteriolară, destrucţia elasticului la nivelul tuturor organelor, pledează pentru o afectare sistemică a ţesutului conjunctiv. Avem deci de a face cu o conjunctivoză care, dată fiind afectarea mult mai marcată a tegumentului comparativ cu componentele fibrilare conjunctive, din celelalte sectoare ale organismului şi dat fiind aspectul de fibroză tegumentară, cu diminuarea anexelor, atrofia epidermului şi leziuni distrofice în musculatura dermo-hipodermică, pledează pentru o conjunctivoză de tip sclerodermic. Menţionăm încă din acest moment al discutării rezultatelor că nu ne raliem părerii majorităţii autorilor care consideră că modelul experimental de intoxicaţie cu beta-amino-proprionitril la şobolani este o colagenoză experimentală, întrucît nu se întîlnesc toate leziunile histopatologice ale colagenozelor şi nici nu se reproduce întreaga dinamică morfobiologică de constituire a diferitelor complexe lezionale, începînd cu intumescenţa mucoidă şi terminînd cu scleroza. Dat fiind acest fapt, noi considerăm că în acest caz putem vorbi de o conjunctivoză experimentală, fiind întrutotul de acord cu punctul de vedere al existenţei unei distincţii între colagenoze şi conjunctivoze, evidenţiată de către Strucov (435).

În ce priveşte modul de acţiune al beta-amino-proprionitrilului, considerăm că este vorba de un mecanism metabolic, care conduce la tulburarea lanţului sintezei scleroproteinei colagene. În acest sens, datele din literatură aduc elemente de ordin bio-fizico-chimic, de natură să elucideze acţiunea factorilor latirogeni. Se cunoaşte astăzi, că aceşti factori latirogeni pot fi clasificaţi în 4 grupe : 1) nitrilii organici ; 2) ureidele şi samicarbazidele ; 3) hidrazidele de tipul hidrazida acidului izonicotinic şi 4) unele hidrazone compuse de tipul semicarbazidelor. De asemenea, în ultimul timp se consideră că beta-mercapto-etilamina şi compuşii sulfhidrilici ar poseda o activitate latirogenică inducînd conjunctivoze experimentale.

Substanța utilizată de către noi — beta-amino-proprionitrilul — se încadrează în grupa nitrililor organici.

Se consideră că acești nitrili organici ar bloca grupele carbonil din molecula colagenului, tulburînd astfel procesul de polimerizare a structurilor colagene și ducînd astfel la apariția conjunctivozei. Cercetări mai recente (542) arată că la nivelul moleculei de colagen intramolecular se stabilesc următoarele legături: 1) alfa-$NH_2$-peptidică; 2) legături de hidrogen între grupa NH- a unui lanț peptidic — cu grupa CO a unui alt lanț; 3) legături esterice de tipul alfa și beta aspartil și legături peptidice de tipul epsilon-amino-lizină. Acestea demonstrează că sub acțiunea agenților latirogeni am avea de-a face cu o schimbare a raporturilor dintre aceste legături intra-moleculare, în sensul că legăturile de tip beta aspartil, ar scădea considerabil crescînd în schimb cele de tip alfa și modificîndu-se astfel proporția existentă la normal, fapt ce ar conduce la tulburarea proceselor de polimerizare și apariția consecutivă a conjunctivozei. Menționăm că cercetările care au condus la aceste concluzii au fost făcute pe embrion de pasăre, urmărind prin metode biochimice schimbările suferite de conjunctiv în urma injectării de beta-amino-proprionitril. Cercetări cu $C^{14}$ înglobat în beta-amino-proprionitril vin să elucideze modul de acțiune al betaaminoproprionitrilului în sensul că se pare că nu ar fi vorba de o acțiune directă ci de o combinare a beta-amino-proprionitrilului cu structurile colagene, realizîndu-se astfel un produs intermediar încă nedefinit care ar fi responsabil de dezorganizarea structurii colagene, element ce, corelat cu ipoteza autoagresiunii în bolile țesutului conjunctiv, aduce perspective noi în acest domeniu. Remarcăm încă de aici că lotul nostru experimental prin asocierea la beta-amino-proprionitril a stimulării imune, concordă cu aceste elemente, în sensul că tulburarea structurală a fibrei colagene realizată pe cale metabolică de beta-amino-proprionitril ar putea reprezenta elementul princeps al fenomenului de autoagresiune. Nu se știe încă pînă la ora actuală, dacă această tulburare metabolică caracterizată prin perturbarea structurală în molecula colagenă ar avea loc intracelular, în cursul procesului de sinteză proteică sau extracelular, după realizarea structurii primare sau prin ambele mecanisme.

Menționăm de asemenea, în cadrul acestui mecanism biochimic metabolic de acțiune al nitrililor, că în ultimul timp se consideră că un rol foarte important în perturbarea structurii moleculei colagene în latirism, l-ar avea aldehidele. Astfel, s-au izolat la animalele latirice o serie de amino-aldehide care ar fi incriminate în tulburarea legăturilor intercatenare. Bornstein (542), socotește că schimbările intra-moleculare intracatenare în decursul colagenozelor ar fi datorită unei condensări de tip aldolic a doi derivați de tip lizilaldehidă a două catene adiacente. Se consideră de asemenea că ar fi perturbat procesul prin care lizina din constituția peptidelor ar fi transformată în aldehidă. De asemenea, se consideră că desmozina și izodesmozina, doi aminoacizi descoperiți în elastină și care ar constitui suportul sintezei lizinei, ar fi opriți în cadrul acestui proces la stadiul intermediar de aldehidă. Acest proces este condiționat de agenții latirogeni, fapt care după McCallum (543), ar fi suportul inhibării formării elasticului în conjunctivoza de tip latiric. Aceste date

vin să fundamenteze pe baze biochimice rezultatele noastre histologice și histochimice care evidențiază că țesutul elastic este cel mai sensibil în cadrul afectării de tip conjunctivoză, fragmentarea și dispariția elasticului avînd un caracter sistemic atît în cadrul tuturor modelelor de afectare experimentală a conjunctivului cît și în tegumentul bolnavilor suferinzi de sclerodermie.

Modelul nostru experimental, de conjunctivoză de tip sclerodermic, completează astfel printr-un studiu histologic și histochimic datele existente în literatură, îndeosebi datele biochimice, atestînd existența afectării sistemice a tuturor structurilor conjunctive.

O mențiune aparte trebuie făcută asupra leziunilor hepatice, interesînd atît stroma conjunctivă cît și parenchimul. Acest fapt, încă nesemnalat în literatură, evidențiază o corelație strînsă între lezarea structurilor reticulinice și elastice hepatice și gradul de afectare al parenchimului, elemente asupra cărora vom mai reveni, fiind de natură să explice o serie de verigi patogene în lanțul morbid al desfășurării bolilor de colagen.

Referitor la lotul b) *(conjunctivoza de tip porfiric indusă prin hexaclorbenzen)*, remarcăm că leziunile din dermul superficial ar putea fi caracterizate prin edem, fragmentarea structurilor elastice, și o colagenoză hiperplazică în toate structurile dermice, asociată cu procese de endotelită și infiltrate histiopoliblastice. Epidermul este ușor atrofic, păstrînd în general caractere normale. Leziunile acestea apar mai tîrziu decît la lotul precedent. Ficatul evoluează la o steatoză spumoasă, cu dezintegrarea unor hepatocite ajunse la cariopicnoză, pe cînd celulele stelate și limfo-histio-poliblastele resorbite tind a se acumula pericentrolobular. Constatăm, de asemenea, leziuni ale elasticului pulmonar și muscular, totodată existînd procese de fibroză și infiltrate histioplasmocitare la nivelul aproape al tuturor organelor cercetate. Investigația pledează, de asemenea, pentru o afectare sistemică a întregului țesut conjunctiv. Remarcă de asemenea apariția precoce a porfirinelor evidențiate de noi prin fluorescența emisă la examinarea în lumină ultravioletă cu lampa Wood, a fanerelor, dentiției și, după necropsie, a ficatului.

Acest model experimental, corelat cu date din clinica umană, atestă faptul că și porfiria poate fi încadrată printre conjunctivoze. Mecanismul de afectare a conjunctivului pare a fi tot de ordin metabolic. Prezența porfirinelor în cantitate sporită cît și a produșilor intermediari din lanțul sintezei porfirice eliberați în urma unei perturbări a formării porfirinelor secundar acțiunii toxice a hexaclorbenzenului, pot fi incriminați în afectarea conjunctivului, ce poate fi analoagă situației existente în cazul beta-amino-proprionitrilului ducînd astfel la perturbări în procesele de polimerizare și de depolimerizare a structurilor colagene și, consecutiv acestora, la apariția manifestărilor de tip conjunctivoză. Tulburările cantitative în distribuția mucopolizaharidelor în cadrul porfiriei experimentale, vin să ateste existența unei tulburări de ordin metabolic ce ar putea fi incriminată în constituirea leziunilor fibrei conjunctive.

Cercetarea noastră privind modelul de porfirie experimentală prin hexaclorbenzen, realizează pentru prima oară în literatură o cercetare histologică sistematică, interesînd toate organele și aparatele, cercetare ce conduce la concluzia existenței unei afectări sistemice în porfirie. De ase-






menea, complexul lezional ce interesează cu predominanță țesutul conjunctiv, vine să ateste justețea încadrării acestui model experimental printre conjunctivoze.

Gravitatea și precocitatea afectării hepatice atît la nivel stromal cît și parenchimatos, este de natură a aduce un argument în plus pe linia existenței unei patogeneze metabolice în cadrul conjunctivozelor.

În ce privește lotul c) *(asocierea conjunctivozei de tip sclerodermic cu cea de tip porfiric)*, se poate spune că leziunile din derm sînt intensificate de asocierea celor două noxe, în sensul că este o fibroză mai intensă și mai extensivă, așa încît infiltrate limfohistiopoliblastice par a se resorbi relativ repede. De remarcat aceeași lezare masivă a elementelor elastice. Un aspect semnificativ este necroza hepatică. Aceasta îmbracă două forme : cantitativ cea mai frecventă este necroza de coagulare cu resturi cariopicnotice. Pe de altă parte, acest proces poate fi asociat cu o steatoză extremă așa încît hepatocitele vacuolizate la maxim pierd nucleul și colorabilitatea. În același timp, elementele argentafine apar fragmentate, iar mucopolizaharidele sensibil diminuate. În plămîn, alveolita descuamativă se asociază cu un marcat emfizem compensator, structurile elastice fiind extrem de precoce compromise. În miocard, se văd alterări distrofice cu un grad de reacție inflamatorie interstițială și histiopoliblastică asociată cu fenomene de endotelită arteriolară. Mucoasa intestinală este fibrozată și prezintă o bogată populație limfocitară în straturile ei profunde. În rinichi, predomină intumescență tulbure cu descuamarea tubilor nefronilor proximali și distali, și cu hiperemie glomerulară. Pereții unor arteriole prezintă edem. La acest lot, leziunile sînt precoce și de mai mare gravitate, îndeosebi cele hepatice.

Referitor la lotul d) *(conjunctivoza de tip sclerodermic asociată cu ovarectomie)*, menționăm următoarele : în această serie de experimente apar relativ puține leziuni și ele apar să fie limitate la primele stadii sub forma de hiperemie și edem, mai ales în dermul mijlociu și profund, cu condensarea moderată a fibrelor conjunctive. Structurile elastice sînt totuși cele mai afectate în tegument. Leziunile de gravitate maximă tegumentară apar doar la animalele decedate în perioada de 6—12 luni. În musculatura striată leziunile par să fie de gravitate minimă. Elasticul muscular este relativ bine conservat. Deosebit de reactiv pare ficatul, ce indică o serie de modificări ajunse pînă la anizocarioplazie, deși se observă numeroase celule hepatice bi- și plurigeminate. Apare o ectazie vasculară în proporție diminuată, comparativ cu aspectul fin granular al unor hepatocite mai mult sau mai puțin lezate. Structurile elastice și reticulinice se păstrează în proporții și dispoziții relativ normale, iar mucopolizaharidele de asemenea. Plămînul prezintă o descuamare foarte intensă, cu elemente cariopicnotice evidente. Elasticul este de asemenea afectat într-un stadiu tardiv la nivelul plămînului. În miocard apar relativ puține modificări în sensul unei fibroze și al unei endotelite arteriolare cu excepția unui exces de nuclei în endomizium. Leziunile intestinale și renale atît în ceea ce privește componenta fibrilară a țesutului conjunctiv cît și mucopolizaharidele sînt rare și inconstante.

Referitor la lotul c) *(conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu orhidectomie)*, remarcăm că leziunile tegumentare sînt de gravitate

sporită, realizînd o dermato-scleroză de grad înaintat și destul de precoce. Reacția celulară histioplasmocitară este intensă, procesele de endotelită arteriolară sînt frecvente, iar destrucția elasticului este masivă. Mucopolizaharidele diminuă marcat încă din primele etape ale intoxicației. În ficat, infiltratele periportale și pericentrolobulare asociate cu zonele de necroză de coagulare tind să sugereze existența unei agresiuni hepatice destul de marcate. Structurile reticulinice și elastice hepatice sînt afectate. În cord, leziunile apar destul de precoce iar rețeaua elastică și reticulinică precum și mucopolizaharidele apar afectate și diminuate cantitativ. Apar leziuni intestinale caracterizate prin fibroză chiar la intervalul de 4 luni. Structurile elastice pulmonare sînt frecvent afectate și apar complet dispărute la animalele sacrificate la 6 luni.

Referitor la lotul c) *(conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu tiroidectomie)*, reactivitatea tegumentară post-agresională se caracterizează printr-un grad destul de marcat de condensare a structurilor colagene asociat cu existența edemului în dermul superficial și mijlociu, diminuarea anexelor și prezența de infiltrate histiopoliblastice. Reacția vasculară nu este foarte puternică. Ficatul reacționează intens, apărînd elemente cu aspect epitelioid și avînd proprietăți macrofagice față de pulberi și resturi nucleare numeroase și variate. Hiperemia hepatică se asociază cu procese dezintegrative, interesînd unele hepatocite care ajung la un aspect granular, eventual cu tendința la citoliză sau steatoză, sub forma unei picături unice de grăsimi. În interstițiile pulmonare găsim moderate infiltrate histiopoliblastice atît în jurul vaselor cît și la oarecare distanță de ele, în același timp elasticul fiind afectat în grad mediu. Leziunile distrofice musculare și cele ale elasticului interfibrilar sînt de intensitate medie. Descuamarea endovasculară este prezentă moderat, putînd socoti că avem de-a face cu un proces de endotelită arteriolară generalizată. Participarea renală este tardivă și inconstantă. În miocard leziunile distrofice nu sînt foarte accentuate, existînd în paralel reacții de endotelită vasculară. Leziunile intestinale sînt foarte tardive.

Referitor la lotul f) *(conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu stimulare imună*, considerînd global rezultatele relevăm următoarele: leziunile tegumentare se caracterizează prin condensarea precoce a colagenului și prezența edemului. Există modificări evidente arteriolare. O mențiune deosebită trebuie făcută asupra reacției celulare histioplasmocitare care este deosebit de intensă. Leziunile hepatice sînt marcate, relevînd în același timp un dezechilibru cantitativ și spațial topografic al mucopolizaharidelor și interesarea concomitentă intensă a stromei reticulinice. Leziunile musculare caracterizate prin fibroză, endotelită arteriolară, grade variate de distrofie și infiltrate histiopoliblastice, apar destul de precoce și ating gravități excepționale. Apar de asemenea în mod constant leziunile cardiace, renale și intestinale, ce atestă existența conjunctivozei de tip sistemic. Elasticul este de asemenea global afectat. Subliniem încă o dată reacția celulară histiocitară existentă la nivelul tuturor sistemelor și organelor.

Referitor la lotul g) *(conjunctivoza de tip sclerodermic asociată cu adrenalină)*, remarcăm precocitatea și gravitatea leziunilor tegumentare, caracterizate prin fibroză, destrucția elementelor elastice, colagenizarea

fibrelor reticulare, diminuare progresivă a mucopolizaharidelor, reacția deosebit de intensă de endotelită arteriolară la nivelul vaselor dermului și hipodermului, leziunile distrofice progresive constatate în musculatura dermică și hipodermică. Leziunile hepatice sînt de asemenea intense, constatîndu-se un paralelism între afectarea parenchimului și a stromei reticulinice elastice și a mucopolizaharidelor existente. Leziunile musculare, interesînd atît miocitele cît și elasticul, apar precoce și ating gravitatea extremă la 4 luni. Structurile musculare din miocard apar puternic agresionate, ducînd la o etapă de necroză de coagulare, hemoragii interstițiale și infiltrate masive histiopoliblastice. Elasticul este de asemenea interesat. O altă agresiune de mare importanță se vede la nivelul ficatului, sub forma unei degenerări grase, macrovacuolare cu necroza țesutului epitelial. Leziuni sistemice interesînd conjunctivul se constată și în plămîn, intestin, rinichi.

Referitor la lotul h) *(conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu administrare de cortizon)*, relevăm următoarele : în condițiile experimentale realizate pentru acest model se observă o dezvoltare accentuată de fibre colagene, care însă își păstrează un diametru relativ mic. Rețeaua reticulinică din tegument este rapid colagenizată iar structurile elastice încă din primele etape suferă destrucții și dezorganizări masive. Mucopolizaharidele diminuă în mod considerabil. Semnificativă pare să fie strîmtarea canalizării capilare din ficat, datorită intumescenței tulburi a hepatocitelor, dintre care unele au devenit supraîncărcate cu structuri vasculare, cu diametru mic și foarte numeroase. Nucleii hepatocitari ajung relativ deseori la cariopicnoză, în vreme ce elementele Kupffer sînt hiperplaziate și uneori hipertrofiate, iar fibrele argentafine apar fragmentate și îngroșate pericentrolobular. Distrucția elasticului pulmonar apare din primele stadii. Leziunile musculare, caracterizate prin aspecte distrofice de diferite grade, sînt progresive și ating intensități medii. Leziunile tubului intestinal apar precoce și se caracterizează prin procese de fibroză ce urmează aceeași progresiune cu a celorlalte leziuni sistemice conjunctive, deși nu ating gravitatea maximă, comparativ cu situația din cadrul stimulării imune. Leziunile cardiace sînt prezente, iar leziunile renale apar inconstante. Se remarcă de asemenea afectarea elasticului de la nivelul aortei. O mențiune specială trebuie făcută asupra constanței existenței sistemice a reacției celulare histioplasmocitare. Socotind global aspectele lezionale gravitatea este sensibil accentuată în cazul acestui lot.

Făcînd un studiu comparativ asupra dinamicii lezionale existente la nivelul fiecărui organ în diferitele noastre modele experimentale trebuie să evidențiem următoarele :

La nivelul tegumentului cele mai sensibile la acțiunea beta-aminoproprionitrilului sînt fibrele elastice. Gravitatea afectării lor este maximă în cazul asocierii la modelul experimental de tip sclerodermic a orhidectomiei, stimulării imune, administrării de adrenalină și cortizon. Leziunile sînt mai puțin accentuate în cazul asocierii la modelul experimental a ovarectomiei și tiroidectomiei. Atît în cazul conjunctivozei de tip sclerodermic cît și în cazul celei de tip porfiric, lezarea elasticului este constantă, fiind mai gravă în cazul asocierii administrării beta-

amino-proprionitrilului și a hexaclorbenzenului. Structurile colagene apar condensate într-un stadiu mai tardiv, comparativ cu apariția leziunilor elastice, recunoscînd însă aceleași grade de gravitate în cadrul repartiției pe loturi. Paralel cu aceasta, în toate situațiile întîlnim atrofia epidermului, diminuarea anexelor, fibroza hipodermului, gravitatea maximă fiind la loturile cărora li s-a administrat cortizon și li s-a efectuat orhidectomia în timp ce la lotul cu ovarectomie și tiroidectomie aceste aspecte sînt mult diminuate și apar doar după intervalul de 6 luni. În ce privește structurile reticulinice tegumentare, constatăm colagenizarea și diminuarea lor extrem de precoce în cazul loturilor cărora li s-a efectuat orhidectomia, stimularea imună, administrarea de adrenalină și cortizon, în timp ce la loturile ovarectomizate și tiroidectomizate leziunile sînt minimale și nu apar în toată complexitatea lor decît foarte tardiv, termenul de referință fiind conjunctivoza sclerodermică simplă și porfirică simplă. Mucopolizaharidele diminuă de asemenea, urmînd aceleași grade de gravitate cu mențiunea că acești compuși persistă chiar în cazul leziunile maxime, în concentrații destul de sporite, în structurile arteriolare, și în jurul resturilor de anexe tegumentare. În ce privește reacția vasculară, în general în toate modelele se constată prezența fenomenelor de endotelită arteriolară. Trebuie să menționăm însă, că intensitatea maximă o găsim la lotul la care s-a asociat administrarea de adrenalină, în timp ce reacții minimale întîlnim în cazul modelului de conjunctivoză de tip porfiric. Reacția celulară histiolimfopoliblastică este prezentă în tegumentul tuturor animalelor din loturile experimentale cercetate. Cu toate acestea, remarcăm că ea este deosebit de intensă la lotul cu stimulare imună și la cel cu administrare de cortizon, fiind minimă în condițiile tiroidectomiei și ovarectomiei. În ce privește musculatura din dermul profund și hipoderm, constatăm în cazul orhidectomiei stimulării imune, administrării de adrenalină, administrării de cortizon, leziuni distrofice extrem de precoce și caracterizate prin omogenizarea structurilor, degenerescență granulară, degenerescență vacuolară, de aspect tubular, în timp ce la lotul ovarectomizat și tiroidectomizat, leziunile acestea apar tardiv, și de obicei nu ating gravitatea extremă. Remarcăm faptul, că la lotul cu administrare de cortizon, se constată leziuni pînă la necroză a musculaturii, cu depuneri secundare de calciu. Iar în cazul loturilor cu adrenalină și stimulare imună, se observă proliferări masive fibroase care disociază musculatura dermo-hipodermică.

Punînd în paralele aceste rezultate, privind leziunile histopatologice ale tegumentului, evidențiate pe modelele noastre experimentale la șobolani cu datele relevate de cercetarea noastră în clinica conjunctivozelor umane, remarcăm următoarele :

Considerînd global, rezultatele histopatologice pe cazuistica de sclerodermie și periarterită nodoasă, și ținînd seama de coordonarea morfopatogenă a populației celulare conjunctive de orice fel, datele clinice și histopatologice tind să arate că elementul receptiv reactiv este în special cel histiocitar, ca dealtfel și în cadrul modelelor noastre de conjunctivoză, acesta putînd fi interpretat pe baza mecanismului imunologic de progresiune a procesului de fibroză spre o continuă densificare

a țesutului conjunctiv. Pe de altă parte, abundența elementelor imuno-competente de tip limfocitar subliniază evidența unui proces de adaptare. Această concluzie pare a se desprinde din faptul că histopatologia clinică arată că pe măsură ce procesul patogen ajunge la o colagenoză densă, de obicei fără caractere distrofice, afară de interesarea unora dintre arteriole, s-ar părea că atît elementele imuno-competente reactive cît și elementul histic poliblastic se rezolvă pînă la cele din urmă în sensul unei colagenoze dense, devenite neinflamatorii ca proces evolutiv. De asemenea arteriolele apar deseori interesate, la nivelul lor remarcîndu-se procese de endotelită și infiltrate limfo-poliblastice periarteriolare. După părerea noastră, interesarea vasculară nu ar reprezenta un element morfopatogen primitiv, ci ar fi o cale de parcurgere („voie de cheminement"), ele fiind străbătute de elemente poliblastice ce se dispun de-a lungul arteriolelor și alcătuiesc unele din elementele reacției imunologice. Rămîne de explicat de ce venulele nu par să participe într-o măsură apreciabilă la acest proces. Asemenea incongruențe s-ar putea analiza mai departe în comparație nu numai și cu alte dermo-hipodermopatii, dar și cu procese care se pot observa și studia la nivelul altor țesuturi, inclusiv cel neuro-cortical, ca spre exemplu în encefalita letargică. Remarcăm de asemenea că și în cadrul cazuisticii din clinica umană, se constată afectarea marcată a elasticului tegumentar. Asupra rezultatelor obținute pe cazuistica clinică cu metoda PAS, se relevă diminuarea mucopolizaharidelor cu persistența lor în pereții arteriolari, astfel încît, datele obținute pe modelele experimentale coincid cu cele din cazuistica clinică.

Făcînd o primă considerație asupra datelor cazuisticii clinice, interpretate succint, putem considera că există foarte multe asemănări între acestea și cele obținute în modelele de conjunctivoză experimentală, atestîndu-se faptul că în condițiile noastre experimentale, lezarea tegumentară, care este deosebit de constantă și intensă, îndreptățește denumirea de conjunctivoză pe care le-o atribuim, dar în nici un caz cea de colagenoză, deoarece unele aspecte lezionale întîlnite pe cazuistica clinică într-o mai mare complexitate, nu le regăsim similar și pe modelele noastre.

Leziunile hepatice apar constant pe toate modelele experimentale. Ele se caracterizează prin afectări ale hepatocitelor începînd cu intumescența tulbure și culminînd cu necroze de coagulare, hiperplazii ale celulelor Kupffer, afectări ale rețelei reticulinice, elastice și distribuției mucopolizaharidelor. Ele sînt mai accentuate și mai precoce, în cazul modelului experimental de conjunctivoză de tip porfiric, comparativ cu modelul experimental de conjunctivoză de tip sclerodermic. Gravitatea este maximă, în cazul asocierii acestor două modele experimentale prin administrarea concomitentă de beta-amino-proprionitril și hexaclorbenzen, ajungîndu-se în această situație pînă la necroze hepatice masive, ce dau aspectul de ficat introvertit Lunge. De asemenea leziunile hepatice sînt precoce și ating gravitatea maximă în condițiile loturilor cu adrenalină și stimulare imună, urmate la un nivel de gravitate medie, de loturile cărora li s-a efectuat orhidectomia sau administrarea de cortizon. Leziunile sînt minime și apar în stadii tardive, în condițiile ovarectomiei și a tiroidectomiei. Leziunile parenchimului sînt însoțite de afec-

tări ale reţelei reticulinice şi elastice. În condiţiile lezării grave ale hepatocitului se constată şi fragmentarea şi îngroşarea însoţită de colagenizare a reţelei reticulinice, totodată existînd şi fragmentarea şi dispariţia structurilor elastice. S-ar părea că reţeaua reticulinică constituie o barieră împotriva agresiunii, care în momentul în care este depăşită, se ajunge la leziuni maxime parenchimatoase. În ce priveşte dispoziţia mucopolizaharidelor, se constată un paralelism între gravitatea afectării parenchimatoase şi reticulinice şi tulburarea cantitativă şi spaţial topografică a mucopolizaharidelor ce însă în toate situaţiile realizează un grad de afectare sensibil diminuat, faţă de compuşii mucopolizaharidici tegumentari. Evidenţiem în acelaşi timp, existenţa unui paralelism net între afectarea reţelei reticulinice şi cea a hepatocitelor. Aceasta atestînd corelaţiile extrem de strînse ce se stabilesc în organism între parenchim şi stromă. Subliniem totodată că pe modelele noastre experimentale nu am întîlnit o bogăţie de fibre colagene în ficat, în timp ce reticulina este prezentă. Corelînd aceasta cu prezenţa în ficat numai a celulelor mezenchimale şi nu şi a fibroblastelor, sugerăm posibilitatea ca în fibrilogeneză să existe două linii distincte, una pornită de la fibroblast şi generînd fibrele colagene în timp ce o altă linie avînd drept element princeps celula mezenchimală, ar genera fibrele reticulinice.

În ce priveşte leziunile hepatice întîlnite la om, în clinica sclerodermiei, trebuie să arătăm existenţa în general a puţine cercetări în acest sens. Astfel, se citează cazuri de porfirie cutanată asociată cu ciroză, de sclerodermie asociată cu fibroză hepatică, de sclerodermie asociată cu diverse tulburări în sfera hepatică, manifestate prin alterarea testelor de laborator ce vizează diferitele funcţii ale ficatului (545). Cu toate acestea nu există cercetări sistematice în acest domeniu.

Avînd în vedere leziunile hepatice decelate de noi, pe modelele experimentale mai sus enunţate, socotim că ar fi util a se urmări în mod sistematic în clinică funcţia hepatică în cazul bolnavilor suferinzi de diferite boli ale ţesutului conjunctiv. Aceasta cu atît mai mult cu cît considerînd patogeneza metabolică a bolilor de conjunctiv, ficatul prin numeroasele sale mecanisme enzimatice, intervenind în sinteza proteică, pare a putea fi cosiderat unul din elementele importante în lanţul patogen al realizării acestor stări morbide. Datele noastre privind afectarea constantă hepatică se înscriu în sugerarea bazată pe elemente histopatologice a acestei posibile ipoteze în etiopatogeneza bolilor de conjunctiv.

Leziunile pulmonare sînt de asemenea constante. Ele se caracterizează în primul rînd prin existenţa reacţiei celulare de tip histiolimfoplasmocitar, la nivelul spaţiilor interstiţiale. Reţeaua elastică pulmonară este cea mai puternic şi precoce afectată. Grade de gravitate maximă se întîlnesc la loturile cărora li s-a efectuat orhidectomia, stimularea imună, administrarea de adrenalină, de cortizon, şi asocierea administrării de hexaclorbenzen şi beta-amino-proprionitril. Mai puţin grav şi în stadii tardive este afectată reţeaua elastică în cazul loturilor ovarectomizate şi tiroidectomizate. Remarcăm faptul că de obicei elasticul alveolar este mai lezat decît elasticul vascular. Sporirea fibrelor colagene recunoaşte aceeaşi dinamică, dar într-un grad mai redus decît lezarea elastică. Fibrele reticulinice suferă de asemenea procese de colage-

nizare. În ce privește mucopolizaharidele, ele diminuă dar nu într-un grad foarte marcat, păstrîndu-se în limite cvasinormale, pînă în etape tardive, mai ales la loturile ovarectomizate și tiroidectomizate.

Coroborînd leziunile pulmonare experimentale cu aspectele decelate la examenele necroptice în clinica umană constatăm că și la om s-a descris cu suficientă constanță existența sclerozei pulmonare în bolile de colagen, însoțită de reacții evidente histiolimfoplasmocitare. Se consideră că existența acestor proliferări histiolimfoplasmocitare cît și prezența reacției de endotelită arteriolară a diferențiat scleroza pulmonară în cadrul conjunctivozelor de cea apărută în cadrul altor complexe morbide (545). Nu s-au descris însă leziuni ale elasticului pulmonar și nici aspecte privind dinamica tulburărilor existente la nivelul compușilor mucopolizaharidici, aceasta incontestabil legat de faptul că la necropsie nu pot fi surprinse decît stadiile finale ale acestor maladii unde lezările elasticului și mucopolizaharidelor sînt de mult depășite. În acest sens, modelul experimental de conjunctivoză poate aduce date de o însemnătate esențială în urmărirea dinamică a acestor maladii și eventual în jalonarea funcției de diferitele etape ale unei conduite terapeutice adecvate.

Leziunile musculare întîlnite pe modelele experimentale sînt constante și caracterizate prin leziuni distrofice, proliferări fibroase interfibrilare, reacții de endotelită arteriolară, fragmentarea și diminuarea elasticului muscular, reacții celulare histiopoliblastice interfibrilare. Gravitatea lor maximă o întîlnim la modelele de conjunctivoză de tip sclerodermic asociată cu administrarea de adrenalină, stimularea imună, și orhidectomia, pentru ca lezări minime să întîlnim la loturile ovarectomizate și tiroidectomizate. Comparînd modelele de conjunctivoză de tip porfiric cu cel de tip sclerodermic, leziunile apar de aceeași intensitate. Corelînd lezarea mioblastelor comparativ cu structurile conjunctive interfibrilare constatăm, de asemenea, un paralelism între afectarea „parenchimatoasă" și cea „stromală". În cadrul componentei fibrilare conjunctive cel mai puțin lezată și doar în stadii tardive, contrar situației din toate celelalte sectoare ale organismului, este fibra elastică. În acest sens, relevăm de pe acum posibilitatea existenței unei specificități structurale a elementelor țesutului conjunctiv în funcție de așezarea lor topografică în organism. Corelînd cu leziunile decelabile în clinică, literatura semnalează existența sporadică la bolnavii sclerodermici a leziunilor distrofice musculare și a fenomenelor de endotelită arterială (545). Trebuie să arătăm însă că leziunile decelate pe modelele noastre experimentale se apropie foarte mult de unele aspecte lezionale decelate de către noi prin cercetarea histopatologică a cazurilor de periarterită nodoasă, fapt ce atestă și mai mult veridicitatea și utilitatea cercetării noastre experimentale.

În ce privește leziunile cardiace, ele nu sînt atît de evidente sub aspectul gravității și exprimării lor nete pe toate modelele noastre experimentale. Astfel, ele apar într-un stadiu precoce, și îmbracă pe deplin întregul aspect lezional caracterizat prin modificări distrofice, omogenizarea structurii fibrilare, proliferări fibroase conjunctive, interfibrilare și fenomene de endotelită arteriolară îndeosebi la loturile cu administrare de adrenalină, de cortizon și stimulare imună. O mențiune aparte trebuie

făcută în sensul că leziunile miocardice sînt întotdeauna însoțite în aceste cazuri de reacții celulare destul de intense, ce în unele situații iau aspectul de noduli histiolimfopoliblastici. Elasticul la nivelul cordului apare în aceste cazuri fragmentat și diminuat. Lezări în stadii mai tardive și gravitate mai diminuată în miocard, se constată în cazul loturilor de conjunctivoză simplă, sclerodermică sau porfirică și în cazul conjunctivozelor asociate cu ovarectomie și tiroidectomie. Colorația pentru reticulină arată la nivelul cordului păstrarea în limite normale a acestei rețele pînă în stadiile tardive, cînd deși leziunile fibrei musculare și elastice pot fi destul de grave, colagenizarea fibrelor reticulare este de grad mediu, iar fragmentarea numai pe alocuri. Mucopolizaharidele își păstrează dispoziția și ponderea cantitativă în limite cvasinormale pînă în etapele tardive. Deși lezările rețelei reticulinice și a componentei mucopolizaharidice sînt de gravitate mai mică și apar mai tardiv, totuși se poate vorbi de o proporționalitate păstrînd diferențele cuvenite între leziunile acestor elemente și cele ale fibrei musculare. Aceste leziuni cardiace întîlnite pe modelele noastre experimentale sînt descrise de către Goetz (546) ca prezente și în cazurile de sclerodermie ce ajung la necropsie. De asemenea la om se descriu leziuni de endotelită și degenerescență fibrinoidă a vaselor coronare, scleroză a valvulelor atrio-ventriculare și calcificări ale valvulelor aortice (545).

Leziunile aortice apar constant pe modelele noastre experimentale în cazul stimulării imune, administrării de adrenalină și cortizon, asocierii administrării hexaclorbenzenului cu beta-amino-proprionitril, și nu apar decît inconstant în condițiile ovarectomiei și tiroidectomiei. Comparînd aceste leziuni ale lamelelor elastice aortice cu celelalte lezări ale elasticului, se evidențiază o mai mare rezistență a lamelelor elastice aortice la acțiunea factorilor nocivi comparativ cu gradul de rezistență diminuat al celorlalte elemente elastice din organism.

Leziunile intestinale nu apar constant pe toate modelele noastre experimentale. Ele se evidențiază mai ales în condițiile conjuctivozei de tip sclerodermic asociată cu administrarea de adrenalină, de cortizon și în lotul cu stimulare autoimună. De asemenea într-un grad mai puțin marcat, ele apar în conjunctivoza de tip porfiric și în asocierea acesteia ca conjunctivoza de tip sclerodermic. Leziunile intestinale se caracterizează mai ales prin fibroza submucoasei și existența de numeroase infiltrate limfohistiocitare atît în mucoasă cît și în submucoasă. Mai rar, am întîlnit în cadrul acestor modele leziuni asemănătoare la nivelul stomacului și esofagului.

Leziunile renale sînt de gravitate minimă în general, elasticul este de obicei lezat în sensul unei diminuări și fragmentări. Acest fapt apare îndeosebi în modelele experimentale de conjunctivoză de tip sclerodermic, asociată cu administrarea de adrenalină, stimulare imună, orhidectomia și într-un grad mai redus în condițiile administrării de cortizon. Nu se constată leziuni renale în cazul conjunctivozei de tip sclerodermic, asociată cu ovarectomie și tiroidectomie. Mucopolizaharidele la nivelul rinichiului, în stadiile tardive de boală, evidențiază o diminuare globală însă cu persistența lor, uneori la nivelul glomerulilor. La nici un caz din situațiile experimentale nu s-a constatat o neoformare masivă de fibre colagene. La nivelul splinei se constată în cadrul tuturor modelelor

experimentale existenţa unei hiperplazii limfoide de grade diferite. Astfel, în cadrul conjunctivozei de tip sclerodermic asociată cu adrenalină şi cu stimulare imună, avem de-a face cu o hiperplazie limfoidă şi de elemente reticulare, de tip difuz, sau nodular. Constatăm de asemenea chiar şi existenţa de focare hemoragice şi fenomene de endotelită hipertrofică. Elasticul apare diminuat şi fragmentat pe alocuri. În modelele experimentale de conjunctivoză de tip sclerodermic, asociată cu administrarea de cortizon, orhidectomie şi intoxicarea concomitentă a animalelor cu beta-amino-proprionitril şi hexa-clorbenzen se constată o hiperplazie moderată reticulară la nivelul splinei. În cazul modelelor experimentale în care s-a asociat beta-amino-proprionitrilul, ovarectomia şi tiroidectomia, această hiperplazie splenică apare într-un grad foarte redus, structurile elastice fiind în general conservate la acest nivel.

Considerînd global dinamica lezională în diferitele modele experimentale, rezultă faptul că există o afectare diferită sub aspectul gradului de gravitate, atît a diferitelor elemente ale componentei fibrilare a ţesutului conjunctiv, cît şi a diferitelor sectoare somato-viscerale unde găsim reprezentat acest ţesut.

Astfel, cel mai precoce afectată este fibra elastică, urmată de fibrele de reticulină şi colagen. Referitor la interesarea histopatologică a diferitelor teritorii somato-viscerale, socotim, pe baza materialului faptic, că cea mai afectată este componenta fibrilară a ţesutului conjunctiv tegumentar, lezarea conjunctivului de la nivelul plămînului, miocardului, ficatului etc. fiind mai tardivă şi într-un grad mai diminuat, probabil în strînsă dependenţă de tipul metabolic al ţesutului în cauză.

Diminuarea mucopolizaharidelor este netă la nivelul tegumentului, ţesut caracterizat printr-un metabolism mai lent, într-un stadiu precoce, şi este mult mai tardivă şi sensibil diminuată cantitativ la nivelul plămînului şi miocardului, ţesuturi de tip metabolic intens.

Aceste date histologice se înscriu pe linia cercetărilor clinice, care demonstrează o afectare diferenţiată a diverselor sisteme şi aparate în cadrul conjunctivozelor umane, aceasta în pofida faptului că grupul bolilor de colagen recunoaşte un numitor comun histopatologic, ce vizează direct diferitele componente ale conjunctivului.

Avînd în vedere aceste date, rezultă faptul că deşi ţesutul conjunctiv prezintă o serie de caracteristici comune, totuşi există diferenţe în legătură cu sarcinile funcţionale, intensitatea proceselor metabolice, şi strîns legat de acestea dispoziţia spaţial topografică la nivelul diferitelor părţi somatice şi viscerale, diferenţe ce probabil sînt de ordin biochimic şi conferă proprietăţi uşor modificate diverselor sectoare unde se află dispus ţesutul conjunctiv.

Luînd în discuţie, în continuare, modul de acţiune al diverşilor factori pe care i-am asociat conjunctivozei de tip sclerodermic şi porfiric, este necesar, în contextul datelor existente în literatura de specialitate, să facem următoarele remarci :

Referitor la loturile de conjunctivoză experimentală cărora li s-a asociat ovarectomia, tiroidectomia, orhidectomia şi adminstrarea de cortizon trebuie să subliniem de la început faptul că aceste intervenţii ale noastre vizînd constelaţia endocrină a animalului de experienţă, au

influențat net, într-un sens pozitiv sau negativ evoluția conjunctivozei. Astfel, dacă ovarectomia într-un grad foarte accentuat urmată de tiroidectomie a ameliorat evoluția conjunctivozei în sensul că animalele din aceste loturi au atins un maximum de interval de 12 luni de supraviețuire, orhidectomia și administrarea de cortizon au agravat net cursul evolutiv al colagenozei, animalele orhidectomizate supraviețuind doar șase luni, iar cele cărora li s-a administrat cortizon începînd să decedeze la 4 luni.

Este cunoscut la ora actuală că hormonii prezintă o acțiune modelatoare asupra organizării macromoleculare a țesuturilor conjunctive, prin efectul lor asupra sintezei proteice și a enzimelor. Sediul acțiunilor se situează fie la nivelul elementului mezenchimal nediferențiat, fie la nivelul celulei mezenchimale pluripotente, de tipul fibroblast, condroblast, osteoblast etc. Este necesar să precizăm că aceste celule sintetizează nu numai colagenul și elastina ci și glicoproteinele, proteinele necolagene și mucopolizaharidele, elemente ce intră în alcătuirea substanței fundamentale. Ele mai sintetizează și enzimele necesare atît elaborării acestor macromolecule colagene cît și enzimele necesare degradării lor. Astfel, un hormon poate potența formarea de fibre colagene, atît prin activarea sintezei cît și prin inhibarea factorilor de degradare, respectiv a fermenților cu acțiune colagenolitică prezenți în lizozomii acelorași celule care produc macromolecula de colagen. Referitor la acțiunea hormonilor gonadali, așa după cum am mai arătat, datele noastre histologice experimentale arată că în condițiile ovarectomiei avem de-a face cu o ameliorare a evoluției conjunctivozei, în sensul unei afectări sistemice mai tardive, de gravitate mai redusă, caracterizată printr-un grad de condensare mai diminuată a fibrelor colagene, în timp ce în condițiile orhidectomiei respectiv a diminuării hormonilor androgeni, avem de-a face cu apariția unui proces de fibroză și distrucție elastică mult mai marcată.

Datele din literatură privind acțiunea hormonilor gonadali asupra țesutului conjunctiv, sînt destul de contradictorii. Korting (234) efectuînd determinări cantitative ale fracțiunilor de colagen la șobolani, arată că după un tratament cu progesteron cresc fracțiunile insolubile de colagen. Această constatare a fost confirmată și cu ajutorul cercetărilor cu carbon marcat, care au dovedit că sub influența progesteronului, sinteza moleculei de colagen solubil este puțin mărită, în același timp producîndu-se o inhibare a trecerii colagenului solubil în cel insolubil. Alte cercetări (Vogel — 464), privind rezistența colagenului în condiții experimentale, după administrare de progesteron, arată pe șobolani că secundar creșterii pragului concentrației progesteronului se produce o creștere a rezistenței colagenului, totodată constatîndu-se o polimerizare accentuată și o condensare a fibrelor colagene. Mai mult decît atît, Vogel, arată că această acțiune hormonală este în funcție de doza de hormon utilizat în experiment, astfel încît dozele mici de progesteron ar duce la depolimerizarea și scăderea rezistenței conjunctivului, în timp ce dozele fiziologice cu ceva mai mari ar avea acțiune contrarie. Priest (547) cercetînd neoformarea colagenă la nivelul uterului de șobolan, după administrarea de progesteron, constată după 3 săptămîni o creștere a conținutu-

lui în colagen insolubil de 200%, comparativ cu loturile de animale martor. Hurley (548) confirmă aceste cercetări.

Referitor la datele din clinica umană Winkelman (548), într-un studiu efectuat pe 9 bolnave de sclerodermie ce au avut concomitent sarcină dusă la termen a constatat o agravare a manifestărilor sclerodermice, fapt ce poate fi corelat cu creşterea progesteronului şi schimbarea constelaţiei hormonale din timpul sarcinii.

Referitor la estrogeni remarcăm următoarele : unii autori arată că sub acţiunea estrogenilor s-ar produce o scădere a sintezei de condroitin sulfat B, cunoscut ca substrat care favorizează transformarea colagenului solubil în colagen insolubil. În aceeaşi ordine de idei, se arată că estrogenii ar determina o creştere a gradului de polimerizare a acidului hialuronic din derm. Pe de altă parte, alţii printre care Rohr (399), socotesc că estrogenii ar duce la polimerizarea mucopolizaharidelor şi la depolimerizarea acidului hialuronic în acelaşi timp, conducînd la o creştere a sintezei fibrei colagene. S-a cercetat, de asemenea, acţiunea estrogenilor asupra cartilajului, legîndu-se aceasta de anumite procese osteo-artrozice, apărute în cursul menopauzei. Capacitatea estrogenică de a potenţa formarea de colagen, conferă acestei matriţe cartilaginoase rezistenţă la presiune şi tracţiune, împiedicînd să apară alterările produse prin erodare. Cînd însă nivelul estrogenilor scade, se reduce şi capacitatea de sinteză a colagenului şi toate proprietăţile mecanice ale cartilajului articular se alterează progresiv. O dovadă a acţiunii stimulante a estrogenilor asupra sintezei de colagen a celulelor cartilaginoase o constituie modificările ultra-structurale care apar în condrocite, dintre care mai ales dezvoltarea considerabilă a aparatului Golgi, precum şi abundenţa de fibrile colagene la periferia acestor celule. Se constată, de asemenea că estrogenii duc la diminuarea sintezei mucoplizaharidelor acide sulfatate, concomitent cu reducerea conţinutului în apă, sodiu clor şi fosfat, precum şi scăderea substanţei conţinînd hexozamină şi acizi uronici. De asemenea, se consideră că estrogenii ar avea efecte asupra membranei capilare, ducînd la polimerizarea acesteia. Doze masive de estrogeni pot însă conduce şi la leziuni directe ale pereţilor arteriali, îndeosebi ai aortei, mai ales la nivelul ţesutului elastic, unde apar fenomene de dezorganizare şi fragmentare (458). Efectul estrogenilor asupra mucopolizaharidelor a fost cercetat şi de Priest (547), care demonstrează, pe cercetări de culturi de ţesuturi, că după administrarea de progesteron se constată o reducere a incorporării sulfului, de către polizaharide, al căror metabolism anaerob ar fi mult diminuat după cum demonstrează acest autor. În privinţa acţiunii estrogenilor asupra fibrei colagene Telfer (cit. după 547), demonstrează creşterea cantităţii de colagen insolubil la nivelul diverselor sisteme somato-viscerale la şobolan, în urma administrării de estradiol. Urmărindu-se încorporarea glicinei de către substanţa colagenă de la nivelul simfizei pubiene in vivo şi in vitro (547), se constată o creştere a sintezei colagene, in vivo, această sporire a cantităţii de colagen fiind în procent de 20%. Experienţe efectuate de Huble (199) şi Gardner (149) arată că sub influenţa administrării de estrogeni la păsări se produce un fenomen de stimulare a osificării la nivelul cavităţii medulare osoase, totodată producîndu-se şi o creştere a rezistenţei osului.

Gedall (cit. după 464), efectuînd măsurători ale rezistivității osului la fracturi la șobolani tratați cu estradiol, confirmă cercetările de mai sus.

★

Interpretînd în acest context datele obținute de noi pe modelul de conjunctivoză experimentală asociată cu ovarectomia, element ce ameliorează evoluția stării morbide, putem considera că estrogenii ar avea o acțiune polimerizantă asupra structurilor conjunctive, fapt ce ar explica mersul evolutiv benign al conjunctivozei în absența acestor hormoni. Dacă corelăm aceste date cu faptul că statistica clinică indică o incidență în cazul sclerodermiei de trei femei la un bărbat, și totodată faptul că în foarte multe cazuri de sclerodermie ce interesează sexul masculin constatăm prezența ginecomastiei, faptele evidențiate de către noi par a avea o fundamentare complexă. Aceasta justifică instituirea în cazurile de conjunctivoză a terapiei anti-estrogenice. De asemenea problema efectului diferențiat al dozelor de progesteron, evidențiat de către Vogel, ridică problema necesității unei atenții deosebite în instituirea opoterapiei la acești bolnavi, element dealtfel asupra căruia vom reveni cu ocazia discutării problemelor legate de adminstrarea de corticoizi.

În ce privește hormonii androgeni este bine cunoscut rolul lor anabolizant. Ei sînt utilizați în acest sens în terapia diferitelor afecțiuni. Cercetările lui Rubens-Duval (citat după 149), arată că acești hormoni ar exercita un efect de potențare a formării fibrelor de colagen la nivelul plăgilor, grăbind cicatrizarea odată cu creșterea ritmului proliferării fibroblastice și histiocitare și a acumulării de substanță fundamentală. Alte cercetări însă, privind rezistența fibrei colagene și gradul de polimerizare a acesteia efectuate de Morscher și Desaueles (citați după 464), arată dimpotrivă o scădere a rezistenței colagene însoțită de procese de depolimerizare la șobolanii cărora li s-a administrat progesteron. Aceste fapte sînt confirmate și de Thomson (535), care studiază acțiunea tireotropinei în asociere cu ceilalți hormoni.

Rezultatele noastre histologice și histochimice, pe lotul de animale cărora li s-a produs conjunctivoza experimentală asociată cu orhidectomie, care arată agravarea evoluției conjunctivozei marcată printr-un proces mai intens de fibroză cît și prin fenomene mai accentuate de omogenizare și fibrozare a pereților arteriolari, însoțite de endotelită, concordă cu punctul de vedere al acelor autori care prin studii biochimice sau fizice (măsurarea rezistenței colagenului) arată acțiunea depolimerizantă exercitată de hormonii androgeni asupra substanței fundamentale și totodată acțiunea de favorizare de către aceștia a creșterii fracțiunii de colagen solubil în săruri neutre și în acid, aceasta în detrimentul fracțiunii de colagen insolubil.

Referitor la faptul cînd în condițiile conjunctivozei experimentale produsă de noi și asociată cu tiroidectomia, am obținut o evoluție mai benignă a stării morbide, este necesar a prezenta unele date din literatură în scopul integrării rezultatelor noastre în acest context. În condițiile tiroidectomiei simple, efectuate la animale de experiență, se constată că manifestarea clinică dominantă este dezvoltarea progresivă a unui material mucinos, care pătrunde progresiv în interstițiile conjunc-

tivo-vasculare. S-a demonstrat că el este alcătuit din cantități nefiziologice crescute, de acid hialuronic și condroitin-sulfați. Această alterare a metabolismului mucopolizaharidelor acide apare ca o consecință a tiroidectomiei, fiind prezentă și atunci cînd nu există un exces de hormoni tireotropi circulanți (459). În același sens pledează creșterile cantitative de mucopolizaharide obținute prin blocarea sintezei tiroxinei și normalizarea acestui proces după adminsitrarea hormonului tiroidian. În plus s-a notat și o modificare a raportului condroitin sulfat B/condroitin sulfat A, sugerînd variații nefiziologice între diferitele tipuri de mucopolizaharide. Mecanismul acestor alterări este încă puțin cunoscut, anumite date indicînd pentru acidul hialuronic nu numai intensificarea sintezei ci și blocarea parțială a degradării. De asemenea s-au constatat variații regionale privind substanța fundamentală conjunctivă în funcție de sectorul topografic unde se găsește în organism.

În ce privește datele din clinică, referitoare la funcția tiroidiană la bolnavii sclerodermici, aspectele sînt contradictorii. Astfel Moschowitz (citat după 545) arată că sclerodermia evoluează cu hipotiroidism, în timp ce Miller (550), arată că sclerodermia evoluează cu hipertiroidism. Leriche (citat după 149), arată că în cazul tiroidectomiilor se produc ameliorări în evoluția sclerodermiei. O mențiune trebuie făcută și asupra paratiroidelor, în sensul că majoritatea autorilor (545) sînt de acord că sclerodermia evoluează cu hiperparatiroidism, la necropsie evidențiindu-se constant hiperplazia glandelor paratiroide.

Cercetări mai recente experimentale privind rezistența țesutului conjunctiv, efectuate de Vogel (464), arată că dozele mici de hormoni tiroidieni duc la scăderea rezistenței colagenului, la creșterea fracțiunii solubile însoțită de procese de depolimerizare, în timp ce dozele fiziologice și cele mai ridicate, duc dimpotrivă la creșterea rezistenței colagenului, avînd drept substrat sporirea fracțiunii insolubile și a proceselor de polimerizare.

În acest context atît de controversat existent în literatură, modelul nostru experimental atestă acțiunea defavorabilă a cantităților sporite de hormoni tiroidieni în evoluția conjunctivozei experimentale, tiroidectomia ameliorînd starea morbidă, înscriindu-ne în acest sens pe linia celor enunțate de Leriche și Miller, în condițiile cazuisticii din clinica umană.

Referitor la acțiunea cortizonului în condițiile noastre experimentale, arătăm de la început faptul că asocierea administrării de cortizon a constituit un element net agravant. Prin aceasta, rezultatele cercetărilor noastre vin în contradicție cu majoritatea datelor existente în literatura de specialitate. Deși, așa după cum vom vedea, există și cercetări care atestă rolul fibrozant al cortizonului, totuși pînă în prezent terapia cortizonică în afecțiunile de colagen, dintre care ne referim îndeosebi la sclerodermie, este încă în uzul curent. În acest sens, se impune prezentarea cîtorva date existente în literatură. Astfel Nocenti, arată că hormonii corticosteroizi reduc proliferarea de substanță colagenă în sclerodermii. De asemenea se arată că hormonii corticoizi scad conținutul în hidroxiprolină la nivelul granuloamelor, producîndu-se astfel o diminuare a sintezei colagene. Caster (citat după 542), reproducînd sin-

teza de colagen in vitro în culturi de țesuturi, arată acțiunea frenatoare asupra acestui proces a hormonilor corticoizi. Kivirikko (citat după 542) atestă aceste rezultate prin studii biochimice pe embrioni de pasăre. Nimei (537) arată de asemenea scăderea sintezei colagene sub acțiunea metilprednisolului la șobolani. Cercetări biochimice privind mecanismul de acțiune al hormonilor corticoizi consideră că acțiunea acestora s-ar exercita la nivelul fibroblastelor țesutului conjunctiv, în sensul unei diminuări numerice a acestora, și corelarea scăderii intracelulare de colagen. (Taubenhaus-440, Barber-539). De asemenea se constată că sub acțiunea cortizonului se schimbă mult funcțiunea și structura mastocitelor țesutului conjunctiv. Astfel ele sînt scăzute numeric, apărînd micșorate și vacuolizate iar granulațiile metacromatice (loc de sinteză a mucopolizaharidelor), se alipesc și își pierd acțiunea metabolică, fapt ce a fost dovedit prin investigații efectuate cu sulf marcat $S^{35}$. Influența corticosteroizilor asupra mucopolizaharidelor țesutului conjunctiv se manifestă și prin scăderea concentrației în mucopolizaharide acide (Sobel — 428). Prin determinarea timpului biologic de înjumătățire a mucopolizaharidelor se constată o scădere a transformării mucopolizaharidelor acide, Junge-Hülsing (citat după 231), fapt care arată o inhibiție a degradării acestora, respectiv inhibiția enzimelor care catalizează această degradare. Se consideră că dată fiind această inhibiție a metabolismului mucopolizaharidic și avînd în vedere constituția biochimică a membranei pericapilare avem de-a face cu o permeabilitate diminuată a membranelor (231). De asemenea se consideră că hormonii corticoizi ar împiedica procesul de maturare și îmbătrînire a fibrei colagene în sensul frenării transformării colagenului neutru și acid solubil, în colagen insolubil.

Sintetizînd aceste puncte de vedere care atestă acțiunea antifibrozantă a cortizonului, datele din literatură emit ipoteza existenței a două mecanisme de acțiune exercitate de hormonii corticosteroizi asupra colagenului : pe de o parte o sinteză scăzută de colagen la nivel celular fibroblastic iar pe de altă parte intervenția corticoizilor asupra maturării și îmbătrînirii fibrei colagene.

Există însă și date care nu vin în concordanță cu cele de mai sus. Astfel, Suiko (437), și Holzmann (188, 189) arată că după administrarea de corticoizi la animale de experiență se constată o scădere a fracțiunii de colagen solubil în săruri neutre și o creștere a colagenului insolubil. Cercetări extrem de interesante și recente efectuate de Vogel (464), aruncă o lumină nouă asupra acestei probleme atît de importante referitoare la acțiunea glucocorticoizilor asupra substanței colagene. Astfel, acești autori urmărind printr-un model experimental propriu, rezistența țesutului conjunctiv, tendinos și osos, la diferite animale, constată că hormonii corticoizi prezintă o acțiune diferențiată, în funcție de doza în care sînt administrate. Astfel, dozele mici duc la o creștere apreciabilă și rapidă a rezistenței conjunctive, însoțită de fenomene de polimerizare și sporire a fracțiunii insolubile, în timp ce dozele obișnuite și mai ales supradozarea duc la o scădere a rezistenței conjunctive însoțită de creșterea fracțiunii solubile în săruri neutre. Ei constată diferențe cantitative ale valorilor fizice și biochimice luate drept parametri, în funcție de speciile animale cercetate și de diferitele tipuri de țesut conjunctiv, avînd totodată în vedere și sectoarele din organism unde se găsesc, în

esență evidențiindu-se diferențe semnificative loco-regionale, indiferent de caracterele comune structurale pe care le prezintă țesutul de susținere. Studiind mecanismul intim al acestui proces, Vogel, consideră că rezistența țesutului conjunctiv crește și descrește odată cu conținutul de colagen. Se constată îndeosebi accelerarea procesului de transformare a colagenului neutru solubil în cel insolubil. De asemenea, el socotește că se produce o mai mare ramificare laterală a valențelor chimice ale lanțurilor de colagen, realizîndu-se astfel o rețea mult mai intricată. Această presupunere se bazează pe rezultatele măsurătorilor fizice și chimice, privind dimensiunile și compoziția rețelei colagene. Cercetările prin difracție în raze X, arată o structurare mai accentuată a diagonalelor rețelei colagene. Se constată, de asemenea, sub acțiunea dozelor mici de glucocorticoizi, creșterea conținutului în mucopolizaharide al cărui indiciu este măsurarea hexozeminei. Este necesar însă a menționa că odată cu progresiunea în vîrstă se produce o creștere a rezistenței colagenului, paralel cu o scădere a conținutului hexozaminei. Aceasta pare să sugereze că transformările fibrei colagene sînt mult mai complexe și nu pot fi reduse doar la dinamica componentei mucopolizaharidice, deși aceasta nu exclude importanța complexelor colagen-mucopolizaharidice. Menționăm faptul că schimbările de rezistență provocate de corticoizi și hormoni în general, apar în măsură mai pronunțată în sectoarele țesutului conjunctiv, mai sărace în calciu, comparativ cu țesuturile conjunctive de tipul celui osos bogat în calciu, element ce sugerează concluzia că transformările primare sînt cele ce țin de fibra colagenă, ce prin mecanismul complex de tipul rezinelor schimbătoare de ioni, conduce la variații metabolice ale calciului. În acest sens, lucrările lui Knese (525) subliniază că elementul principal asupra căruia s-ar efectua acțiunea hormonală, fiind în același timp și factorul princeps în mecanismul rezistenței osului, ar fi fibrele colagene. Studii efectuate asupra rezistenței tendoanelor recoltate de la animalele tratate în prealabil cu cortizon, au fost făcute și de Dal Borgo (529). Experiențele efectuate de Vogel privind rezistența fibrei conjunctive secundar acțiunii corticosteroizilor au fost completate prin studii electronomicroscopice de către Carsten (citat după 464) ; astfel, în condițiile administrării timp îndelungat de doze mici de corticosteroizi de tip cortizon, se observă la șobolani o subțiere a fibrelor colagene din tendoane și schimbări osteoclastice ale diafizei femurale, fapt care atestă existența unor echivalențe morfologice ale schimbărilor de rezistență ale țesutului conjunctiv sub acțiunea corticoizilor evidențiate de Vogel. De remarcat, existența unor diferențe privind acțiunea corticoizilor asupra conjunctivului în funcție de specia animală. Astfel, acțiunea glucocorticoizilor conduce la șobolan la procese de resorbție osteoclastică în timp ce la iepure pe prim plan stau procesele catabolice (Bernick — 534).

Datele lui Vogel, privind concentrația colagenă și a mucopolizaharidelor influențate de acțiunea hormonilor corticoizi au fost confirmate și de către alți autori printre care cităm : Grant (518), Houch (194, 195), Kao, Kuhn. De asemenea creșterea concentrației colagenului în pielea de șobolan, după un tratament îndelungat cu cortizon, a fost găsită și

de Kowalewsky. Tot în acest sens Sobel (428), făcînd experimente pe cobai a constatat o creştere a colagenului sub influenţa cortizonului.

Tot în sensul acţiunii fibrozante a cortizonului trebuie să remarcăm cercetările lui Căpuşan (552), care arată că utilizarea hidrocortizonului în injecţii intralezionale în tratamentul complex al tricotiţiei supurate, conduce la stimularea unui proces intens de fibroză în derm, în jurul anexelor îndeosebi.

Interpretînd în acest context rezultatele noastre, ce vin în contradicţie cu terapeutica clinică de utilizare a cortizonului în sclerodermie, trebuie să relevăm următoarele : dozele utilizate de noi, care pot fi considerate minime, au condus la un efect neagravat al evoluţiei conjunctivozei, animalele decedînd la 4 luni, iar complexul lezional atingînd o gravitate maximă şi recunoscînd o mare complexitate caracterizată atît prin afectarea sistemică precoce la nivelul tuturor viscerelor a conjunctivului cît şi prin polimorfismul lezional constituit din fibroză accentuată, reacţia celulară limfohistio-poliblastică generalizată şi fenomene de endotelită arteriolară interesînd toate sectoarele organismului.

Din cele prezentate referitoare la cercetările existente în literatură, s-a relevat că majoritatea autorilor susţin acţiunea depolimerizantă şi antifibrozantă a cortizonului, în timp ce foarte puţini atestă elemente contrarii, situaţie ce justifică şi terapeutica cortizonică, în sclerodermie. Socotim însă, că de un aport real în elucidarea acestei probleme sînt cercetările lui Vogel, pe a căror linie ne înscriem şi noi, utilizînd spre deosebire de el, metode histologice şi histochimice, după care nu putem vorbi de o aceeaşi acţiune decît dacă ne referim la dozele utilizate. Astfel, apare justificată posibilitatea ca doze mici de cortizon să inducă fibroză, în timp ce doar dozele toxice, supradozajul să aibă efecte contrarii. Faptul este atestat şi de cercetările lui Căpuşan, în acest sens. Bazat pe rezultatele sale în acest domeniu, Căpuşan preconizează utilizarea terapiei cortizonice în sclerodermie cu foarte multă prudenţă, sub un dozaj strict, mai ales pentru efectul ei tonifiant, vasodilatator şi psihotrop şi mult mai puţin pentru efectele sale antimezenchimatoase.

Rezultatele noastre experimentale, bineînţeles sub toată rezerva posibilităţii extrapolării datelor obţinute pe animale la om, ne îndreptăţesc a atrage atenţia asupra pericolului utilizării cortizonului în terapia sclerodermiei fără a se avea în vedere un dozaj extrem de strict şi un control biopsic tegumentar pe tot parcursul instituirii acestei terapii. Remarcăm faptul că cercetarea noastră reprezintă primul studiu histologic şi histochimic sistematic efectuat privind latirismul, în condiţiile acestor modele experimentale, aceasta rezultînd din bibliografia consultată. Socotind acţiunea hormonală prin prisma unghiului nostru de vedere şi de cercetare experimental şi histologic, considerăm că datele contradictorii existente în literatură privitoare la acţiunea hormonilor tiroidieni, gonadali şi a cortizonului, date ce în esenţă consideră că aceşti hormoni au fie o acţiune polimerizantă şi de inducere a sporirii cantitative a fracţiunii insolubile de colagen, fie o acţiune depolimerizabilă şi de creştere a fracţiunilor solubile, trebuie luate în considerare cu toată atenţia. Noi considerăm în acest sens că producerea conjuncti-

vozelor umane şi experimentale, nu este rezultatul numai al polimerizării şi respectiv al densificării ţesutului conjunctiv, asociat bineînţeles cu celelalte elemente lezionale vasculare şi celulare, ci este rezultanta unui dezechilibru între procesul de depolimerizare. Avînd în vedere în acest sens constatarea noastră privind destrucţia fibrei elastice, acest element se impune a fi corelat cu eventuala posibilitate a unor procese de depolimerizare care să intereseze învelişul mucoproteic extern al componentei elastice, înveliş ce în condiţiile păstrării integrităţii sale funcţionale conferă stabilitatea structurală a elementului elastic. În acest context, pare a fi posibil ca în conjunctivoze să avem de-a face atît cu procese de polimerizare cît şi de depolimerizare. Corelînd această ipoteză cu posibilitatea existenţei unor diferenţe biofizico-chimice ale elementelor fibrilare şi mucopolizaharidice ale ţesutului conjunctiv, în funcţie de sectorul topografic unde se găsesc în organism, acest punct de vedere pare a fi şi mai plauzibil.

Tot în cadrul acestei probleme, privind acţiunea hormonală decelată pe modelele noastre de conjunctivoză experimentală trebuie să mai amintim faptul că referitor la mecanismul intim al acestei acţiuni, datele existente în literatură sînt însă departe de a realiza o elucidare a acestei probleme. Se consideră că intervenţia hormonală ar avea loc la nivelul sintezei proteice, aceasta reflectîndu-se în complexul enzimatic al organismului, în sensul perturbării diverselor echilibre enzimatice ce ţin sub control metabolismul ţesutului conjunctiv. Astfel, studii recente privind compoziţia chimică a cromosomilor efectuate prin cercetări autoradiografice cu compuşi organici marcaţi, demonstrează intervenţia la insecte a hormonului numit ecdison în creşterea sintezei acidului ribonucleic de către cromosomi. De asemenea s-a demonstrat că actionomicina D reprezintă un inhibitor al acidului dezoxiribonucleic pe linia mecanismului sintezei proteice. Tot în acest sens Sekeris şi Lang (citaţi după 542), demonstrează faptul că glucocorticoizii stimulează intervenţia ARN mesager în sinteza proteică. Aceste ultime cercetări aruncă o lumină nouă asupra mecanismului intervenţiei hormonale asupra conjunctivului, cu toate acestea rămînînd încă foarte multe necunoscute, a căror elucidare este de importanţă directă pentru practica clinică.

Referitor la lotul de animale la care în condiţiile conjunctivozei experimentale s-a asociat stimularea imună, trebuie să subliniem faptul că rezultatele histologice şi histochimice converg în a concluziona net agravarea evoluţiei conjunctivozei consecutiv stimulării imune realizate prin injecţii de broiaj de tegument homolog la şobolanii aflaţi în experiment. Este de remarcat în acest caz, reacţia celulară limfohistiopoliblastică şi plasmocitară întîlnită atît la nivelul tegumentului cît şi în restul sectoarelor din organism cercetate. Aceste rezultate pledează pentru faptul că dacă în condiţiile dezechilibrului metabolic obţinut prin administrarea de beta-amino-propionitril consecutiv căreia se produce conjunctivoza experimentală, se asociază şi stimularea mecanismelor imune, efectele sînt mult mai grave, ceea ce pledează şi pentru eventuala existenţă a unui mecanism de autoagresiune în condiţiile conjunctivozei experimentale. Acest fapt apare şi mai bine fundamentat dacă îl integrăm în contextul cunştinţelor existente la ora actuală privitoare

la mecanismele de autoagresiune ce pot avea loc la nivelul țesutului conjunctiv. Astfel, se consideră astăzi (553), că în țesutul conjunctiv găsim două tipuri de celule privite din acest punct de vedere : celula R sau celula reactivă reprezentată de elementele limfoide și plasmocitare capabile de a produce imunoglobuline sau alte substanțe macromoleculare ca răspuns la stimulul antigenic și celula T, respectiv celula țintă, reprezentată de orice alt element celular posibil a fi vulnerabil de anticorpii eliberați de celula B. Celula T, prin alterații sub acțiunea agenților infecțioși sau prin denaturare a unei părți subcelulare din constituția sa, poate ea însăși deveni antigenică sau haptenică ducînd la destrucția ei ulterioară prin mecanism autoimun. Celula B și celula T, sînt incluse în substanța fundamentală a țesutului conjunctiv. Macromoleculele elaborate de aceste celule sarăbat matricea amorfă și sînt translocate în vasele de sînge. Balanța distribuției macromoleculelor de ambele părți ale endoteliului vascular, constituie mediul humoral.

Avînd în vedere aceste elemente se consideră la ora actuala că reacția autoimună în țesutul conjunctiv se poate produce în trei moduri:

— o primă posibilitate este ca materialul nuclear, organitic subcelular sau diversele secreții produse prin lezarea celulei T să fie eliberate în interiorul substanței fundamentale cu care combinîndu-se să ducă la constituirea unor produși cu capacitate de a incita celulele B în producerea de anticorpi, anticorpi ce realizează secundar însăși destrucția celulei T ;

— o a doua posibilitate este ca celulele T lezate să elibereze in substanța fundamentală produși antigenici rezultați din denaturarea lor care însă să nu se combine cu matricea amorfă : acești produși stimulează celulele B în sinteza de anticorpi ce au capacitatea de a reacționa îndeosebi cu lizosomii celular R, reacție în urma căreia se produc antigene astfel ciclul vicios al degradării lizosomilor celulei T, astfel, încît în final, celulele T sînt degradate prin acest ciclu auto-anticorpo-genetic lizosomal realizat prin interrelația antigen — degradarea celulei T, celula R și anticorpogeneza de autoanticorpi antilizsomali pentru celula T (nu trebuie uitat că celula R poate produce în afara anticorpilor antilizosomali și anticorpi antinucleari sau împotriva altor organite citoplasmatice) ;

— o a treia posibilitate este dată de eventuala capacitate a celulei R în anumite condiții, de a genera noi linii celulare lipsite de capacitatea de a face discriminarea între celula T a organismului și antigenele străine, astfel încît anticorpii produși fără o prealabilă destrucție a celulei T ca să stimuleze aceasta, să conducă la destrucția celulei T ; această posibilitate, extrem de primejdioasă pentru organism, începe să fie din ce în ce mai mult luată în considerare în ultimul timp, în mecanismul producerii colagenozelor (542). Se consideră că proteinele autoanticorpi elaborate de celula R, în condițiile conjunctivozelor pătrund în sectorul humoral endo- sau extravascular, se stabilesc contacte între acestea și celulele țintă, iar rezultatul acestor reacții ar fi formarea de complexe macromoleculare diferite ca spre exemplu amiloidul, fibrinoidul și alte substanțe de degradare tisulară. În acest proces, un rol deosebit ar avea vasele de sînge, în jurul cărora îndeosebi se constată prezența

infiltratelor limfoplasmocitare, gradul de polimerizare al membranei pericapilare și permeabilitatea capilară avînd un rol deosebit în acest proces.

Dovezile pentru existența unui mecanism autoimun în colagenoze se consideră a fi următoarele :

1) apariția constantă a degradărilor parenchimatoase îndeosebi ale componentei fibrilare și celulare a conjunctivului, asociată cu infiltrate masive limfoide cu carcter sistemic ;

2) frecvente leziuni destructive vasculare, asemănătoare cu cele din diferitele forme de hipersensibilitate ;

3) proliferarea elementelor reticulare mezenchimale și

4) apariția de globuline reactive anormale în plasma sanguină. Se remarcă, de asemenea, în ultimul timp, ca argument morfologic pentru acest punct de vedere faptul că modelele experimentale de hipersensibilitate (Jacinto J. — 554), reproduc o serie din aspectele intîlnite in conjunctivozele din clinica umană.

De asemenea metodele de investigație serologice printre care cităm — metoda anticorpilor fluorescenți, reacția de hemaglutinare pasivă, de latex — aglutinare, metoda corpusculilor, întrebuințate în clinica conjunctivozelor, au dus la evidențierea în aceste maladii a unei serii de autoanticorpi.

Acești *autoanticorpi* sînt :

1) antinucleari (anti ADN, anti histone, anti nucleoli, anti membrane nucleare) ;

2) anticitoplasmatici (antimitocondrii, antimicrosomi) ; 3) antigamaglobuline. Cercetări efectuate în acest sens în sclerodermia progresivă sistemică, relevă prezența în această stare morbidă a anticorpilor antinucleari. Cercetări prin metoda fluorescenței arată că în sclerodermie acești autoanticorpi antinucleari sînt de mai multe categorii printre care se remarcă îndeosebi cei antinucleolari și cei împotriva membranei nucleare.

Considerînd în acest context rezultatele obținute de noi, în urma stimulării imune, putem socoti că datele obținute pledează pentru intervenția mecanismului imunologic în cadrul conjunctivozei experimentale. Astfel, lezarea tegumentului în modelul de conjunctivoză de tip sclerodermic, prin inocularea materialului tegumentar omolog, considerăm că, date fiind proprietățile antigenice ale tegumentului omolog, este de natură să conducă la o stimulare imună prin acțiunea atît asupra celulelor B cît și prin posibila destrucție a celulelor T, secundar lezării tegumentare la animalul de experiență. Reacția celulară limfohistioplasmocitară deosebit de evidentă pe acest model experimental comparativ cu celelalte, este de natură a constitui un argument pentru o eventuală sporire a reactivității celulelor B. Reacția celulară este intensă în tegument, intîlnind-o în același timp și la nivelul celorlalte sectoare din organism. Constatăm, de asemenea, hiperplazia nodulară difuză de tip limfoid, extrem de marcată, ce se constată la nivelul splinei, acesta fiind de asemenea un argument pentru stimularea imună.

Dacă considerăm faptul că și în celelalte modele experimentale, îndeosebi în cele în care în urma factorilor asociați am avut de-a face cu o agravare a stării morbide, remarcăm constant în grade bineînțeles mai diminuate, atît reacția generalizată histiolimfoplasmocitară cît și hiper-

plazia limfoidă a splinei, putem considera că și în aceste situații există un mecanism autoimun, secundar după noi, tulburărilor metabolice care duc inițial la degradări ale structurilor conjunctive.

Se impune însă, ca aceste argumente histopatologice evidențiate de noi, să le dovedim în viitor și prin investigații seroimunologice, pe loturile experimentale cercetate. Aceasta cu atît mai mult cu cît încă pînă la ora ctuală rolul factorilor serologici de autoagresiune în bolile conjunctivului este încă discutat. Astfel, unele cercetări evidențiază prezența autoanticorpilor de diferite tipuri în afara stărilor patologice la indivizi normali (554). De asemenea, s-a remarcat prezența bolilor țesutului conjunctiv la pacienți la care se evidențiază existența unei agamaglobulinemii (553). Acești autori care combat teoria imunitară, se raliază mai ales punctului de vedere genetic după care în determinismul bolilor de colagen ar interveni factori de ordin genotipic aceasta bazat mai ales pe decelarea unor conjunctivoze la animal, unde tulburările cromosomale și genetice au putut fi decelate. (Leader 555).

Referitor la lotul de conjunctivoze experimentale la care am asociat administrarea de adrenalină, rezultatele histologice evidențiază o evoluție deosebit de gravă, în cadrul căreia în cortegiul simptomatic al manifestărilor prezente, un loc deosebit îl ocupă reacția vasculară. Se constată un grad extrem de marcat de fenomene de endotelită arteriolară generalizată și prezența periarteriolar a numeroase infiltrate histiopoliblastice.

Socotim că adrenalina, prin acțiunea sa vasoconstrictoare, duce la tulburări metabolice în nutriția țesutului conjunctiv în special și a țesuturilor în general. Acest element, asociat cu intoxicația beta-amino-proprionitrilică, ce de asemenea tulbură metabolismul fibrei conjunctive, apare evident a fi un element agravant prin înscrierea sa în procesul perturbării lanțului biofizico-chimic al metabolismului conjunctivului. Elementele inflamatorii vasculare întîlnite pe modelele experimentale de hipersensibilitate la animal (554), corelate cu manifestările vasculare mai sus amintite, constatate în cadrul conjunctivozei realizate de către noi, aduc de asemenea un argument pe linia patogenezei imune în bolile conjunctivului.

Considerînd global, rezultatele cercetării noastre prin modelele de conjunctivoză experimentală, de tip porfiric, și de tip sclerodermic, putem socoti că avem de-a face în cadrul acestor stări morbide cu o tulburare metabolică inițială, indusă prin administrarea fie a beta proprio-aminonitritului, fie a hexaclorbenzenului, tulburare ce conduce la perturbări serioase biochimico-fizice, la nivelul țesutului conjunctiv. După părerea noastră, integrînd problema în cadrul datelor existente în literatura de specialitate, această perturbare ar interesa atît procesul sintezei de colagen și echilibrul între colagenul solubil și insolubil, existent în țesuturi, cît și procesul fibrilogenezei colagene. Este necesar, a se investiga prin metode complexe fibrilogeneza care poate în viitor să ne dea cheia rezolvării procesului intim de producere a conjunctivozelor. Aceasta cu atît mai mult cu cît datele actuale din literatură arată că reglarea hormonală a țesutului conjunctiv, sub aspect metabolic, se face prin acțiunea hormonilor la nivelul sintezei proteice, enzimatice, în esență problema perturbării structurale a țesutului conjunctiv în conjunctivoză reducîndu-se,

după părerea noastră, la sinteza şi degradarea scleroproteinei colagene, în acest mecanism componenta celulară a ţesutului conjunctiv avînd un rol primordial.

Referitor la mecanismul autoimun, după părerea noastră, analizînd datele obţinute, în contextul cunoştinţelor moderne, privind fenomenul de autoagresiune existent în bolile de colagen, considerăm că avem de-a face cu o tulburare metabolică primară, care interesează celula T sau structurile fibrilare, secundar agresiunii externe, iar ulterior, produşii rezultaţi fie din degradarea componentei fibrilare conjunctive, fie dintr-o sinteză colagenă perturbată, vor acţiona asupra celulei B, ducînd la cercul vicios al reacţiilor autoimune ce pot fi incriminate în agravarea progresivă a conjunctivozei.

Corelînd rezultatele experimentale cu datele din clinica umană, dorim să subliniem încă odată că în condiţiile actuale ale cunoştinţelor existente privind bolile de colagen, modelul experimental poate fi socotit doar de conjunctivoză, nu şi de colagenoză, aceasta deoarece nu se reproduc la animal toate leziunile histopatologice existente în clinica colagenozelor umane. Cu toate acestea, modelele de conjunctivoză experimentală cît şi cele de hipersensibilitate (554), pot aduce contribuţii esenţiale la elucidarea etiopatogeniei conjunctivozelor din clinica umană, şi la studierea valorii terapeutice a diferiţilor produşi fizici, chimici şi biologici, utilizaţi în tratamentul conjunctivozelor, aceasta ţinînd cont de toate rezervele necesare extrapolării în clinica umană a datelor obţinute la animale.

Referitor la loturile de animale în care s-au asociat modelului de conjunctivoză experimentală inocularea de tumoră Valker, comparativ cu aceeaşi inoculare la şobolani sănătoşi, rezultatele noastre pe care le considerăm preliminarii, atestă o întîrziere a procesului tumoral la animalele suferinde de conjunctivoză. Majoritatea datelor din literatură, consideră că nu poate exista o legătură între tumorile maligne şi sclerodermie, incidenţa relativ rară a acestor tumori la bolnavii sclerodermici, comparativ cu restul masei de populaţie, fiind dată de procentul relativ mic de cazuri de sclerodermie. Cercetările statistice — matematice, atestă acest punct de vedere.

Datele noastre, privitoare la existenţa unei evoluţii nefavorabile în sens abortiv a tumorii Walker, la şobolanii suferinzi de conjunctivoză, se impun a fi aprofundate în viitor, deoarece ele ridică o serie de probleme, legate de interrelaţia posibilă între procesul de fibroză a conjunctivului şi diseminarea tumorală în sensul că această fibroză ar constitui un element defavorizant al malignizării. Explicaţiile sînt deosebit de greu de emis, fapt pentru care ne limităm la această constatare faptică experimentală.

# VI

## MECANOSTRUCTURILE CONJUNCTIVE ȘI REACTIVITATEA ȚESUTULUI CONJUNCTIV SUPUS ACȚIUNII DIFERIȚILOR FACTORI FIZICO-CHIMICI ÎN CONDIȚII DE RELAXARE ȘI TENSIUNE CU APLICABILITATE ÎN DIRIJAREA EXERCIȚIILOR FIZICE ÎN SCOP CORECTIV ȘI PENTRU DEZVOLTAREA ARMONIOASĂ A ORGANISMULUI

O categorie aparte a structurilor funcționale sînt mecano-structurile, ce interesează îndeosebi țesutul conjunctiv și în geneza cărora se poate descifra cu preponderență acțiunea factorului mecanic. Întrucît studiul lor aduce o serie de elemente importante privind reactivitatea țesutului conjunctiv prezentăm cîteva aspecte referitoare la aceste structuri organice, din literatură și din cercetările noastre personale.

Dintre lucrările care s-au înscris pe linia descifrării acestor structuri, vom cita următoarele :

Delmas aplică date de statigrafie în explicarea arhitecturii funcționale a osului coxal, relevînd că traveele osoase se dirijează ca linii de forță ce reflectă greutatea trunchiului transmisă prin coloană și contrapresiune exercitată la nivelul capului femural. Alte lucrări se referă la relațiile dintre aranjarea elementelor care constituie cartilajele articulare și acțiunile mecanice pe care le suportă aceste elemente, demonstrîndu-se legături între formarea substanței condroide și excitațiile mecanice, între orientarea fibrelor colagene și excitațiile mecanice (Hultkranz, Triepel) etc. Tot pe această linie se înscriu lucrările ce abordează structurile funcționale existente la nivelul fasciilor și aponevrozelor (Bolte și Martin). Se studiază de asemenea rolul nucleului pulpos în transmiterea presiunilor la nivelul coloanei vertebrale și orientarea fibrelor conjunctive din constituția discurilor intervertebrale (Schrader). Numeroase studii abordează influența factorilor mecanici la nivelul ligamentelor articulare și

a capsulei diferitelor articulaţii (ex. : membrana Weitbrecht-Fawcett ligamentul ileo-femural — Rouvière şi Fiorami —, ligamentul peroneo-astragalo-calcanean — Canela — ligamentul conoid şi trapezoid — Suton — etc.). S-a studiat dispoziţia fibrelor conjunctive în dura-mater (Straser — 1901 şi Popa — 1924). S-a cercetat aranjarea fasciculelor conjunctive din pericardul fibros (Lieutaud — 1970 şi Popa şi Lucinescu — 1930).

Cercetări asemăntăoare au vizat arhitectura funcţională a muşchilor striaţi (Borelli, Fich, Marey, Roux, Anthoni etc.).

Velpeau — 1843, Retterer — 1896, Lunghetti — 1906, au adus o contribuţie importantă la studiul modului de formare a tecilor şi burselor seroase peritendinoase, formaţiuni ce pînă în ziua de astăzi sînt cunoscute graţie acestor cercetări.

De asemenea s-a cercetat acţiunea diverşilor factori mecanici asupra structurii pereţilor vasculari, stabilindu-se corelaţii între aceştia şi forma şi calibrul vaselor (Roux, Jores, Thepel, Margat etc.). Astfel spre exemplu Thoma — 1910, arată rolul factorilor mecanici în geneza fasciculului muscular neted longitudinal, existent la nivelul bifurcaţiilor arteriale. Studii interesante sînt făcute asupra arterei uterine în condiţiile speciale mecano-genetice create de gestaţie (Berlagzi — 1878).

De asemenea cercetări interesante s-au efectuat asupra structurii funcţionale a septurilor conjunctive de la nivelul pulmonului (Rouvière), ficatului (Rouge — 1902), rinichiului (Rouvière). Aceste cercetări au un pregnant caracter de anatomie comparativă, urmărind adaptarea ţesutului conjunctiv în trecerea de la clino la ortostatism.

La noi în ţară, lucrările vizînd mecanostructurile au fost iniţiate de către Profesorul Rainer fost rector al I.E.F.S. Bucureşti şi continuate apoi de către elevii săi. Citām dintre aceste lucrări următoarele : „Structura funcţională a periostului" (Rainer, Iagnov), „Construcţia mecanică a feţei" (Rainer, Neagu), „Aparatul fibros al coloanei vertebrale" (Rainer, Cotaiescu), „Studiul ligamentelor intercrurale ale coloanei vertebrale" (Rainer, Robacki), „Structura funcţională a bazinului" (Rainer, Iagnov), „Structura funcţională a aparatului fibros al piciorului" (Rainer, Ionescu), „Structura funcţională a pericardului" (Rainer, Bujorica), „Tractul ilio-tibial" (Rainer, Floru), „Morfologia muşchiului semi-tendinos" (Rainer, Milcu), „Structura funcţională a durei mater" (Popa), „Structura funcţională a formaţiunilor fibroase din regiunea gambei" (Floru, Ifrim), „Septul inter-muscular lateral" (Floru, Ifrim), „Tunica fibroasă uro-genitală internă" (Riga şi Ifrim) etc. Unele din aceste lucrări au intrat în patrimoniul ştiinţei anatomice internaţionale, ca de pildă „Monografia despre tractul ilio-tibian" şi „Studiul asupra durei mater craniene".

Explicarea apariţiei acestor structuri mecanice a constituit obiectul a numeroase cercetări. Iniţial, teoria excitanţilor funcţionali cu acţiune trofică a lui Roux, a constituit o explicaţie validă a mecano-structurii. În acest sens menţionăm că pentru ţesutul conjunctiv, tracţiunea este excitantul funcţional cu acţiune trofică, iar pentru os acest rol este preluat nu numai de tracţiune ci şi de presiune. Traiectele după care tracţiunea sau presiunea este maximă, vor fi favorizate în ţesutul conjunctiv; celelalte traiecte cu valori submaximale vor fi mai puţin bine hrănite, procesele lor de asimilaţie vor merge mai greu. Consecinţa va fi că ele

vor dispărea cu timpul dacă au existat, sau vor fi împiedicate în procesul lor histogenetic dacă au fost pe cale de dezvoltare. Astfel se aleg pentru os şi pentru ţesutul conjunctiv automat numai direcţiile de tracţiune şi presiune. O analiză mai amănunţită, matematică, demonstrează însă că liniile izostatice evidenţiate la nivelul structurilor funcţionale osoase nu reprezintă tracţiuni şi presiuni maximale. Rezultă că una din direcţii reprezintă într-adevăr un efort maximal (tracţiune sau presiune) iar cealaltă reprezintă un efort de semn contrar primului (presiune, dacă primul a fost tracţiune şi invers) care însă nu este efortul cel mai mare dintre cele cu acelaşi sens. Acest lucru trebuie subliniat, pentru a nu cădea în eroarea comisă de Roux care a crezut că ambele direcţiuni reprezintă eforturi maximale, una în ce priveşte tracţiunea, alta în ce priveşte presiunea. Pentru os s-a demonstrat, dar nu suficient de riguros, că traveele din epifize se aşază după acele direcţii unde nu există forţe de forfecare, la nivelul lor presiunea şi tracţiunea nefiind maxime. Aceste elemente au fost evidenţiate şi de Triepel, care însă nu a avut la îndemînă dovezile matematice necesare.

O altă greutate de care nici Roux, nici Triepel nu se loviseră pentru că nu consideraseră problema de mecanică în ansamblul ei, se iveşte deîndată ce considerăm repartiţia efortului de-a lungul uneia şi aceleiaşi linii izostatice. Mărimea efortului, extremă la un capăt al liniei, care în tot lungul ei, pentru a ajunge la zero, celălalt capăt. Aşadar, selecţia între părţile aceluiaşi ţesut, se face prin acumularea materialului pe un traiect unde solicitările sînt cu totul inegale. Rămîne aşadar faptul că osul îşi dispune trabeculele epifizare aproximativ după direcţia liniilor izostatice. Driesch afirmă că asemenea structuri există pentru mecanică, dar nu prin mecanică, şi că ar fi o naivitate să credem că ele pot fi explicate prin jocul factorilor mecanici. Putem să contestăm şi această poziţie extremă. S-a dovedit experimental (Beninghof) că şi o masă inertă complet lipsită de viaţă cum este gelatina, dacă este supusă la tracţiune sau presiune, îşi aranjează miceliile din interior, pe direcţia tracţiunii, desigur fără a face apel la excitanţii funcţionali trofici. Faptele acestea au fost constatate ulterior şi prin interferometria cu raze röntgen. Pe de altă parte, există substanţe transparente cum ar fi plăcile de celuloid şi de răşini sintetice, care îşi modifică structura lor intimă deîndată ce au fost supuse la presiuni sau tracţiuni, în aşa fel încît cu ajutorul luminii polarizate putem pune în evidenţă aceste modificări. Lumina polarizată este deviată în lungul liniilor izostatice, în trecerea ei prin corpurile acestea transparente supuse la presiune. Aşadar, indicele lor de refracţie şi deci densitatea lor se găseşte modificată pretutindeni unde există tracţiuni şi presiuni după direcţii principale. Fotoelastometria dovedeşte de asemenea elemente asemănătoare.

Teoria valorii trofice a excitanţilor funcţionali nu a mulţumit nici pe Gebhardt în explicarea structurilor funcţionale. Astfel, căutînd o interpretare cu totul deosebită pentru aranjamnetul trabeculelor din osul spongios, el a crezut că poate demonstra că însăşi faptul structurii tubuloase a trabeculelor din spongioasă este suficient ca să selecteze în fiecare punct numai tensiunile normale.

Gebhardt, creează astfel teoria selecţiei pasive a tensiunilor prin felul materialului care le suportă. El a fost dealtfel foarte prudent în

aplicarea teoriei lui Roux, căci descoperise o serie de structuri funcționale de os, unde, după propria lui constatare, factorul funcțional-formativ, din a doua perioadă a lui Roux, nu poate avea nici o influență. El și-a pus întrebarea măsurii în care se poate vorbi și în cadrul mecanostructurilor conjunctive, de o anumită preformare existentă inițial în genom.

Pentru a lămuri raportul existent între potențialitățile celulei mezenchimale embrionare în edificarea structurilor conjunctive și rolul factorilor mecanogenetici ce intervin în cea de-a doua perioadă a dezvoltării, denumită de către Roux — perioadă funcțională — este necesar să facem cîteva referiri asupra încă unor date recente privind fibrilogeneza conjunctivă.

În general, se consideră că fibrele sînt produse ale diferențierii celulelor plasmatice.

Cercetările cu metode moderne de investigație au dus la constatarea că mezenchimul embrionar e bogat în mucopolizaharide.

După unii autori, fibroblastul, celula cea mai răspîndită în interstițiile conjunctive, are capacitatea de a sintetiza atît mucopolizaharidele cît și colagenul. În perioada cînd sintetizează colagen cresc diametrele celulare, nucleul devine mai clar, iar în interiorul lui apar nucleoli voluminoși. Concomitent cresc în citoplasmă acizii ribonucleici și fosfatazele alcaline. Capacitatea colageno-formatoare inhibă pentru o anumită perioadă potențialitatea de multiplicare a celulei. După ce această activitate funcțională încetează, diametrele fibroblastului se reduc, nucleul devine tahicromatic, scad acizii ribonucleini și fosfatazele alcaline și apar intra- și extra-celular substanțe identificate histochimic ca mucopolizaharide acide și neutre. Celula trece într-o altă fază a activității ei, ca în aceeași perioadă de timp unii fibroblaști să secrete macromolecule de colagen, iar altele mucopolizaharide, întrucît prezența unei anumite cantități și calități a acestor substanțe este necesară în interstițiile unde se produce maturarea fibrelor.

Referitor la calitățile fizice ale materialului conjunctiv astfel format în perioada de histogeneză, remarcăm următoarele : fibrila conjunctivă este rezistentă la tracțiune în axul longitudinal și rezistentă la presiune pe axul transversal ; fibrila elastică este lipsită de rezistență pe axul longitudinal și revine la normal după încetarea tracțiunii ; lama cartilaginoasă rezistă la presiune combinată cu frecare ; lamela osoasă rezistă la presiunea simplă și la presiunea combinată cu tracțiune și îndoire. Aceste elemente edificate în histogeneză așa după cum am văzut, se combină între ele, realizînd mecano-structuri a căror funcție principală este rezistența mecanică.

Edificarea elementelor conjunctive în fibrilogeneză contravine de asemenea unui punct de vedere exclusivist, în socotirea drept element princeps al edificării mecano-structurilor, a teoriei excitanților funcționali cu valoare trofică.

Cu toate acestea factorii mecanici rămîn a avea o valoare semnificativă întrucît cercetări experimentale au dovedit posibilitatea obținerii orientării fibrilelor conjunctive elaborate în cursul fibrilogenezei, prin tracțiuni aplicate asupra mediului de cultură. Aceste experimente au mai

arătat că există forțe subliminare care nu pot determina nici un fel de orientare. Așa s-ar putea explica eventual de ce regeneratele fasciilor se compun din fibre neorientate (Tomilowa), în timp ce regeneratele aponevrotice sînt orientate (Lucca).

Evidențiindu-se astfel limitele atît ale factorului mecanic considerat individual, cît și ale teoriei valorii trofice a excitanților funcționali, după perioada de vogă a acestora s-au găsit alte explicații, care vin să completeze cadrul de determinare al structurilor funcționale. S-a demonstrat astfel, că celulele care alcătuiesc formațiunile conjunctive sînt sub dependența sistemului nervos (Speransky și Baiandurov). Mai mult, s-a dovedit că sistemul nervos poate interveni chiar în orientarea elementelor fibrilare (Smirnova, Zampova). Cercetările noastre privind influența factorului nervos asupra orientării muculo-aponevrotice, atestă de asemenea acest punct de vedere, după cum vom prezenta.

În lumina acestor cercetări, mecano-structurile apar ca rezultat al unor procese complexe metabolice, de natură fizico-chimică, ce în realitate constituie biomorfoze (Burger) determinate pe cale reflexă sub control neuro-endocrin. Se presupune că mecanismele morfogenetice depind de zona diencefalo-hipofizară, sistem de comandă al vieții vegetative, și în special de formația reticulată a trunchiului cerebral, dispozitiv de asociere a părții nesegmentare cu cea segmentară a corpului, încrucișare a tuturor reflexelor, idio-ectrope (Riga și Gheție).

S-a mai dovedit în ultimul timp că orientarea fibrelor conjunctive poate fi determinată și de alte forțe decît cele mecanice. Injectarea de materiale cristaline avînd proprietăți piezoelectrice cum ar fi berlinita sau colesterolul cristalizat, în cavitatea peritoneală la șobolani și la iepuri, provoacă activitate fibroblastică intensă, cu formarea de fibre orientate, în timp ce particulele fără proprietăți piezoelectrice provoacă doar reacții de corpi străini.

Cercetări recente privind controlul electric al creșterii oaselor aruncă o nouă lumină asupra mecano-structurii (G. T. Yarintghton). S-a arătat că în structurile conjunctive pe cale de regenerare, se dezvoltă un ridicat potențial electric negativ. Acest potențial negativ se dispune cu o oarecare ordine în direcția unor treneuri ale țesutului conjunctiv. De asemenea s-a dovedit că potențialul bioelectric negativ constituie un semn al proliferării celulare și al diferențierii spre regenerare, unii autori (Marino), considerînd că potențialul bioelectric negativ ar controla proliferarea celulară.

S-a dovedit că în os elementul mecanic, ar conduce la schimbări în potențialul electric. Astfel, aria de stress cauzată prin compresie induce o polaritate negativă iar aria de stress cauzată prin tensiune duce la o polaritate pozitivă. Deci suprafața osoasă concavă este negativă, iar suprafața convexă este pozitivă. Lipsa componentelor neuronale în os neagă posibilitatea acțiunii potențialelor nervoase ca sursă de curent, iar alte surse nu au putut fi găsite.

O serie de investigații complexe biochimice arată că sub influența factorului mecanic se produc o serie de modificări ale legăturilor chimice apatită-colagen, îndeosebi la nivelul legăturii hidroxiprolinice, modificări ce duc la schimbarea structurii cuaternare a moleculei de cola-

gen, respectiv a dispoziției grupelor sale, polare și apolare, astfel încît este generat un potențial electric, negativ sau pozitiv, coordonant cu factorul tensiune sau presiune. Acest potențial electric este de natură de a orienta structura fibrilară conjunctivă în funcție de direcția și ponderea elementului mecanic. De asemenea s-a dovedit că fenomenul de creștere osoasă se face la nivelul cîmpurilor electrice negative, iar fenomenele de resorbție la nivelul cîmpurilor pozitive. Toate aceste date au fost reproduse și experimental cu ajutorul metodei microelectrozilor polarizanți.

Aceste elemente bio-fizico-chimice vin să dovedească faptul că factorul mecanic trebuie luat în considerație, el putînd determina o serie de modificări stereochimice, consecutiv cărora are loc edificarea mecanostructurii conjunctive.

Considerînd global datele prezentate trebuie să subliniem că mecanostructurile interesînd îndeosebi țesutul conjunctiv reprezintă o realitate de necontestat. În geneza lor se intrică atît factorii mecanici și chimici, cu acțiune locală directă, cit și lanțul complex de reacții determinat de acești factori ce pe calea mecanismului feed-back, antrenînd numeroase verigi endocrino-metabolice sub control nervos central și periferic, duc la realizarea structurii funcționale.

De asemenea nu trebuie să contestăm nici chiar în geneza mecanostructurilor rolul factorului genotipic, grație căruia celula mezenchimală în anumite condiții, care rămîn în mare parte pînă la ora actuală necunoscute, se diferențiază pe linie conjunctivă, inițiind procesele de fibrilogeneză ce stau la baza edificării țesutului conjunctiv. Acesta odată diferențiat în cursul perioadei embrionare urmează să fie remodelat în cursul întregii vieți a organismului animal sub influența factorilor mecano-genetici de mediu, realizîndu-se astfel structuri adaptate necesităților funcționale și mediului ambiant.

La copii, pe măsură ce activitatea motrice se dezvoltă și se perfecționează, structurile funcționale de tip mecanostructural se dezvoltă și se consolidează. Acest proces este mai activ în perioadele vîrstei școlare, cînd efortul fizic este științific dozat în cadrul programelor de educație fizică, precum și în secțiile sportive școlare.

Astfel odată cu creșterea capacității funcționale a marilor funcțiuni, se dezvoltă și calitățile mecanice de rezistență la presiune, tracțiune, răsucire, a tuturor variantelor țesutului conjunctiv, cartilaginos și osos. Structurile fibrilare ale organelor își sporesc capacitatea de rezistență printr-o orientare corespunzătoare, traiectorială a elementelor fibrilare, capsulele articulare și ligamentele articulare devin mai rezistente și în același timp mai elastice, pentru a permite pe lîngă o mai mare rezistență și o mai mare elasticitate, favorizînd astfel creșterea amplitudinii mișcărilor. În țesutul osos spongios, dispunerea lamelelor osoase devine corespunzătoare specificului solicitărilor mecanice ; iar în țesutul osos compact sistemele haversiene se înmulțesc și fiecare în parte, prin adăugare de noi lamele osoase concentrice, devin mai capabile să reziste la solicitări crescute.

Excitantul specific al structurii de rezistență a țesutului osos îl constituie complexul de factori mecanici care acționează permanent asupra corpului omenesc.

În ceea ce privește structura funcțională a cartilagiilor, este de arătat că distribuția elementelor fibrilare imprimă caracteristica tipurilor de cartilagii. Astfel, în cartilagiile intens solicitate de factorii mecanici, predomină fibrele colagene, dispuse traiectorial, iar în cartilagiile de tip elastic predomină fibrele elastice.

Dispoziția celulelor cartilaginoase la nivelul articulațiilor care suportă presiuni mari, cum sînt cele din articulația coxo-femurală, genunchi și talo-crurală, realizează tipul funcțional de „cartilagiu seriat". Condrocitele se așază în serii, asemănătoare cu mici resorturi, care rezistă în mai bune condiții factorilor de presiune.

Studiind aceste mecanostructuri, a căror importanță este deosebită pentru organism și care trebuie permanent urmărite in dinamica lor în condițiile efectuării exercițiilor fizice în scop corectiv sau eumorfic am cercetat dinamica corelațiilor dintre structurile colagenice și elastice, supuse acțiunii unor factori fizici în condiții de relaxare și tensiune.

Am supus tendoane recoltate de la cîine, influenței ultrasunetelor și diatermiei. O parte din tendoane pe timpul acțiunii asupra lor a acestor agenți au fost puse în stare de tensiune cu ajutorul unui aparat special (figura 232).

Am avut grijă ca tensiunea la care a fost supus tendonul să nu depășească o valoare ca să ducă la o alungire de peste 5,3 a tendonului respectiv, aceasta pentru a evita o alterare structurală secundară întinderii. După supunerea la ultrasunete sau diatermie timp de 5 și 10 minute, fragmentele de tendon au fost fixate de Carnoy și studiate histologic prin metodele H. B., Von Giesson, Weigert Gömöry, PAS, Ritter-Oleson,

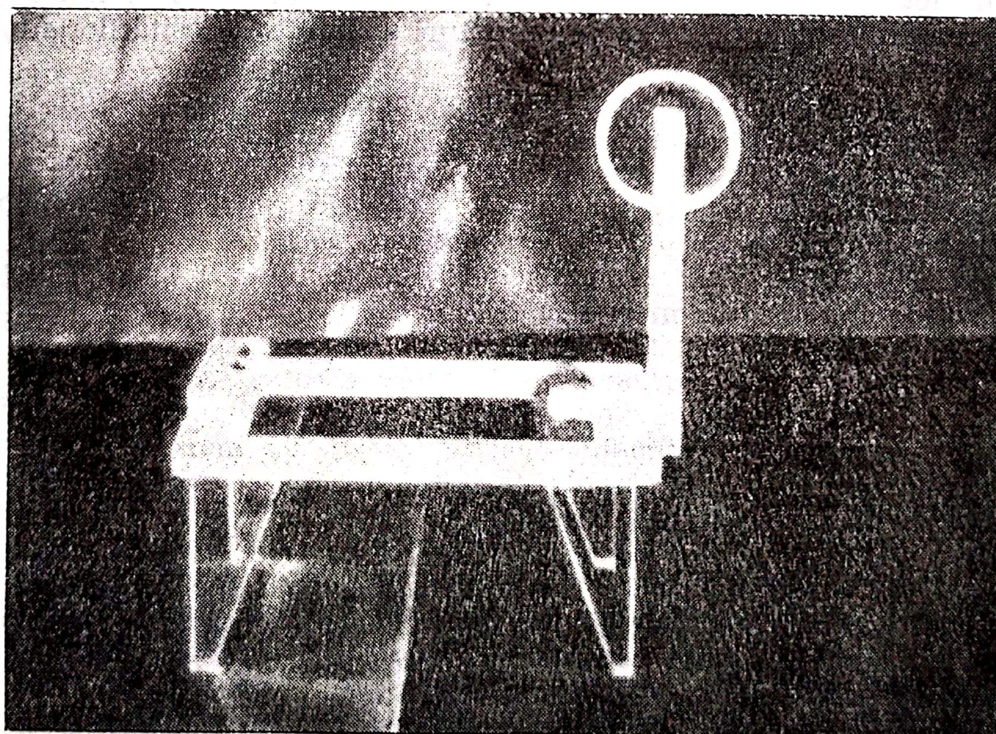


*Fig. 232.* — Aspect de punere în tensiune a colagenului.

albastru de toluidină, urmărindu-se structurile elastice şi colagene comparativ, în funcţie de starea de relaxare şi tensiune în care s-au aflat, pe timpul acţiunii factorilor fizici mai sus menţionaţi.

În continuare s-au corelat aspectele microscopice evidenţiate, cu structura biofizico-chimică a fibrelor conjunctive, căutîndu-se a se da un model explicativ biochimic a fenomenelor constatate, corelîndu-se aceasta cu unele rezultate terapeutice obţinute în clinică prin tratarea îndeosebi a artrozelor cu ajutorul ultrasunetelor şi diatermiei.

De asemenea s-a cercetat influenţa factorului nervos asupra remanierilor funcţionale ale ţesutului conjunctiv.

La un număr de 20 de cîini, s-a realizat desinserarea pe ambele părţi a muşchilor Sartorius ai animalului de experienţă la nivelul capătului lor distal, acroşarea celor doi muşchi prin capetele desinserate şi în continuare banda aponevrotică astfel formată prin structura celor două tendoane distale se solidarizează cu fibrele longitudinale ale muşchilor drepţi abdominali la nivelul unei breşe dreptunghiulare făcute transversal în muşchii drepţi abdominali. Astfel, asupra benzii aponevrotice realizate prin acroşarea tendoanelor distale ale muşchilor croitori, nu mai acţionează decît factorul contractibilitate dat de către drepţii abdominali, în aceste condiţii, acţiunea Sartoriusului dată fiind noua remaniere topografică nemaiputîndu-se exercita. La unele animale de experienţă s-a efectuat secţionarea filetelor nervoase aferente Sartoriusului iar la altele aceste filete s-au păstrat astfel încît studiul modificărilor obţinute să ne poată reda prin metoda comparativă rolul factorului nervos. La intervale variabile de timp s-au prelevat fragmente de la nivelul benzii aponevrotice ce au fost incluse în parafină, avîndu-se în vedere a fi orientate în aşa mod încît pe secţiunile obţinute să ne putem da seama de direcţia iniţială a fibrelor şi de reorientarea lor ulterioară. Secţiunile obţinute au fost colorate după următoarele metode : Van Gieson pentru fibrele de colagen, Weigert şi orosină pentru fibrele elastice, Gomery pentru fibrele de reticulină, PAS şi Ritter-Olleson, pentru mucopolizaharide.

Rezultatele acestor cercetări atestă următoarele :

Macroscopic pe preparatele supuse acţiunii diatermiei şi ultrasunetelor se constată : la cele în stare de relaxare, relevăm fragmentarea lor parţială, în timp ce la cele în stare de tensiune nu se văd leziuni de acest gen. Examinarea cu lupa reliefează şi mai bine elementele mai sus descrise.

Microscopic, în condiţiile ţesutului conjunctiv relaxat se observă dezorganizarea structurii fibrilare, fibrele colagene apărînd fragmentate, lizate, fără a se mai putea recunoaşte pe preparat orientarea structurală normală. Pe alocuri se observă zone de liză completă (fig. 233). Structurile elastice, deşi afectate într-un grad mai redus, sînt totuşi dezorganizate.

În condiţiile ţesutului conjunctiv în stare de tensiune, aspectul microscopic este diferit în sensul unei mai mici afectări a elementelor histologice. Coloraţia Van Gieson, de evidenţiere a fibrelor colagene indică o afectare parţială a acestei componente fibrilare, în general păstrîndu-se aspectul integru şi putîndu-se recunoaşte pe preparat direcţia orientării fibrilare. Fragmentarea fibrilară şi zonele de liză se recunosc



*Fig. 233.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Expicația în text.

în proporție sensibil mai mică comparativ cu preparatele anterior descrise, în care țesutul conjunctiv era supus acțiunii ultrasunetului sau diatermiei în condiții de relaxare (fig. 234). Structurile elastice sînt de asemenea mai bine conservate în condițiile de tensiune.

Colorația Ritter-Olleson, pentru evidențierea mucopolizaharidelor neutre și acide evidențiază pe preparatele microscopice supuse acțiunii ultrasunetelor în stare de relaxare, zone cu un aspect heterogen, cu predominanță de mucopolizaharide neutre, în ansamblu constatîndu-se o dezorganizare masivă a componentei mucopolizaharidice (fig. 235), în timp ce pe preparatele, microscopice supuse acțiunii acelorași agenți fizici, în stare de tensiune se observă dispoziția regulată și omogenă a mucopolizaharidelor cu păstrarea proporțiilor între mucopolizaharidele acide și cele neutre (fig. 236).

Se poate conclude că în cazurile în care tendonul este supus influenței ultrasunetelor și diatermiei în stare de tensiune, rezistența structurilor colagenice și elastice cît și a componentei mucopolizaharidice a țesutului conjunctiv este sensibil mai mare față de situația în care acești agenți fizici acționează asupra conjunctivului aflat în stare de relaxare, situație în care distrucția și dezorganizarea histoarhitectonică sînt evidente.

Studiul influenței factorului nervos asupra corelațiilor elastico-colagene în condițiile remanierii funcționale a țesutului conjunctiv, ne-a evidențiat pe modelele noastre experimentale următoarele rezultate :

Colorația Van Gieson, de evidențiere a fibrelor de colagen ne indică după 6 săptămîni în zonele cu inervația păstrată, structuri fibrilare colagenice nete, spiralate, în general de grosime egală, neîntrerupte, doar



*Fig. 234.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Van-Gienson. Explicația în text.



*Fig. 235.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Ritter-Olleson, explicația în text.



*Fig. 236.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Ritter-Olleson, explicația în text.

pe unele preparate apărînd o slabă discontinuitate ce indică locul intervenției (fig. 237). Pe preparatele recoltate la 2 săptămîni apare aspectul de reorganizare a structurii fibrelor de colagen, în unele zone remanierile arătînd o refacere evidentă a structurii ; comparativ cu preparatele recoltate la 6 săptămîni aspectul de reorganizare apare în ansamblu ca fiind într-o fază incipientă (fig. 238).

Pe preparatele denervate, chiar la 6 săptămîni nu se observă o structură fibrilară reorganizată, fibrele de colagen apărînd fragmentate cu grosimi variabile, iar pe alocuri remarcîndu-se îngrămădiri de fibre colagene, total neorganizate, formînd adevărate insule fibrilare de diferite dimensiuni. Piesele recoltate chiar la 6 luni indică de asemenea lipsa organizării funcționale a fibrelor colagene (fig. 239). Pe preparatele recoltate la un interval de un an, se constată în zona cu inervație păstrată reorganizarea morfo-funcțională totală a fibrelor colagene, în timp ce pe preparatele denervate se observă încă persistența leziunilor de fragmentare a fibrelor colagene, care în general nu s-au reorganizat perfect, colagenul prezentîndu-se în multe locuri omogen, îngroșat, realizînd astfel solidaritatea fragmentelor în contact. Colorațiile pentru fibrele elastice indică aspecte asemănătoare cu deosebirea că proporția de elemente fibrilare elastice, este mai mică, iar diferențele deși existente sînt mai puțin marcate.

Colorația Gomori pentru fibrele colagene de reticulină indică în zona cu inervația păstrată un început de organizare fibrilară la interval de 2 săptămîni de la intervenție (fig. 240), pentru ca la 6 săptămîni reorganizarea funcțională să fie realizată într-un grad și mai marcat (fig. 241),

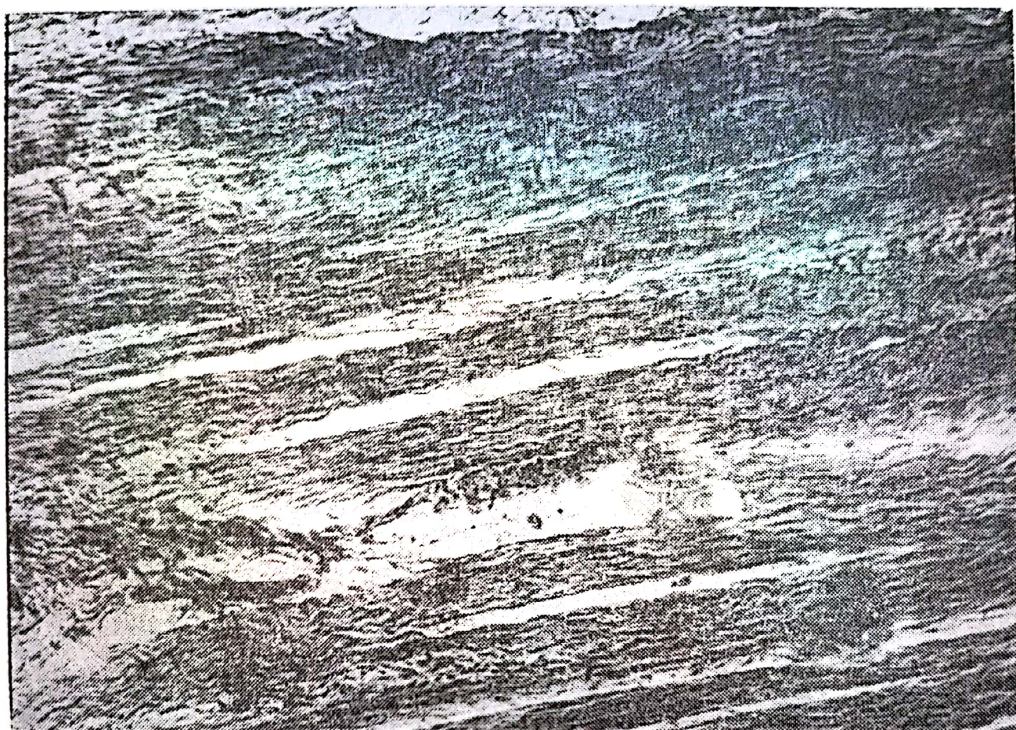


*Fig. 237.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Van Gieson. Explicația în text.



*Fig. 238.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorația Van Gieson. Explicația în text.

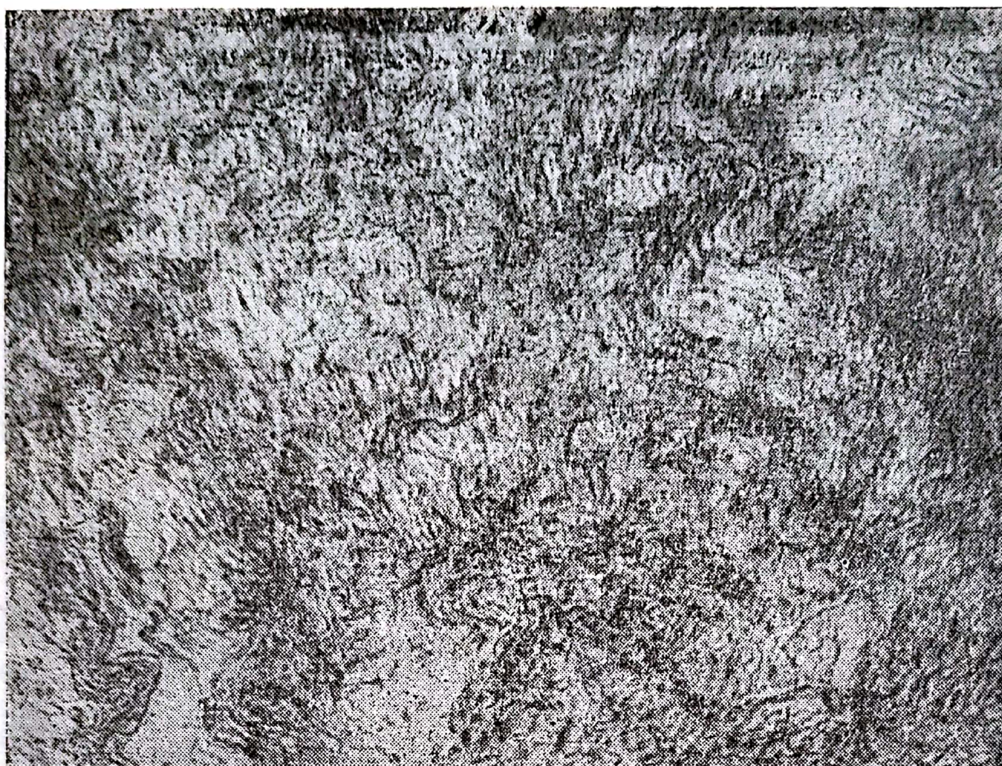


*Fig. 239.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Van Gieson. Explicația în text.



*Fig. 240.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Gomori. Explicația în text.



*Fig. 241.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Gomori. Explicația în text.

iar după o perioadă de un an, structurile reticulinice să fie complet edificate funcțional.

Pe preparatele denervate rețeaua reticulinică se reface extrem de greu. Chiar la 6 luni de la intervenție, se constată dezorganizarea sa spațial topografică (fig. 242), iar la interval de un an se mai disting însă pe alocuri zone de liză și fragmentare a fibrelor reticulinice ce încă nu recunosc o orientare în sensul direcțiilor de tracțiune funcțională.

În ce privește dinamica morfobiologică a componentei mucopolizaharidice în decursul acestui proces de reorientare funcțională, remarcăm următoarele : dacă într-un prim timp, aproximativ la 2 săptămîni de la intervenție se constată atît pe preparatele recoltate din zona cu intervenția păstrată, cît și pe preparatele recoltate din zona denervată o diminuare cantitativă și o dezorganizare a distribuției spațial topografice a acestor componente, la intervale mai lungi după intervenție, în zona cu inervația păstrată are loc o distribuție omogenă și o refacere a elementelor mucopolizaharidice, în timp ce în zona denervată mucopolizaharidele rămîn în continuare scăzute sub aspect cantitativ și dispuse total heterogen și dezorganizat. Astfel, la interval de 6 luni pe preparatele cu inervația păstrată se observă prezența mucopolizaharidelor dispuse la nivelul țesutului aponevrotic în mod uniform în direcția reorientării fibrilare (fig. 243). Pe preparatele denervate la interval de 6 luni, mucopolizaharidele apar diminuate cantitativ și dispuse sub forma unor insule neregulate de intensități variabile ce ne indică neuniformitatea distribuirii lor, corespunzător și dezorganizării fibrilare existente (fig. 244).

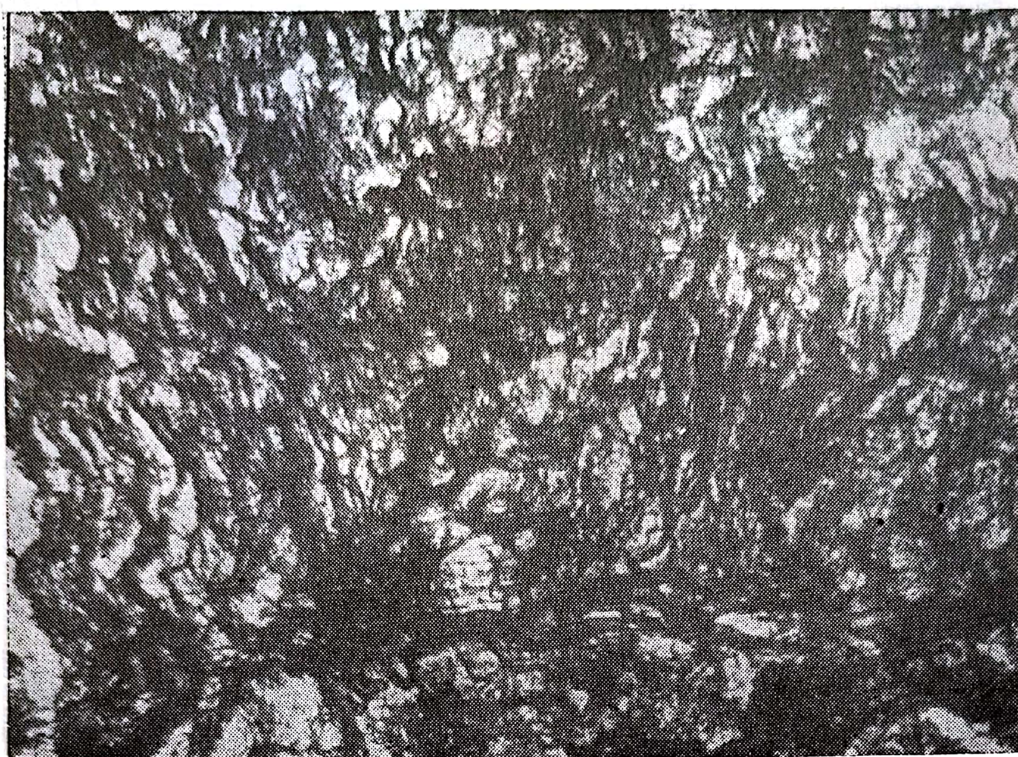


*Fig. 242.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Gomori. Explicație în text.



*Fig. 243.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație PAS. Explicația în text.



*Fig. 244.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație PAS. Explicația în text.

În ce privește corelația Ritter-Olleson, ce ne dă imaginea distribuției proporționale dintre mucopolizaharidele neutre și acide, putem menționa următoarele : pe preparatele cu inervația păstrată se observă spre exemplu, la 6 luni refacerea structurii mucopolizaharidice, iar predominanța este constituită din mucopolizaharidele acide (fig. 245). Pe preparatele denervate mucopolizaharidele apar sub formă de insule neregulate de intensități variabile, mucopolizaharidele acide fiind aproape absente iar locul lor fiind luat de cele neutre (fig. 246).

Pe preparatele recoltate la interval de un an se constată în mare, că atît la nivelul zonei denervate cît și a celei în care s-a păstrat inervația, mucopolizaharidele au o dispoziție cvasi omogenă, putîndu-se totuși deosebi că în zona denervată ele apar scăzute cantitativ.

Concluzionîndu-se asupra aspectelor microscopice trebuie relevat că se constată o diferență netă în modul reorientării funcționale a componentei fibrilare a țesutului conjunctiv, și în dinamica distribuției cantitative și calitative a mucopolizaharidelor, sub aspect comparativ în zona cu inervație păstrată față de zona denervată, în condițiile păstrării pediculului nervos, procesele morfofuncționale adaptative efectuîndu-se cu un grad sporit de eficiență.

Interpretînd rezultatele obținute relevăm :

În privința datelor obținute, prin supunerea colagenului la acțiunea unor factori fizici (diatermie și ultrasunete), în condiții de relaxare și tensiune putem face următoarele considerente privitoare la însemnătatea acțiunii acestor agenți și explicarea fizico-chimică a aspectelor lezionale deosebite în cele două situații experimentale, interpretînd



*Fig. 245.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Ritter-Olesson. Explicația în text.

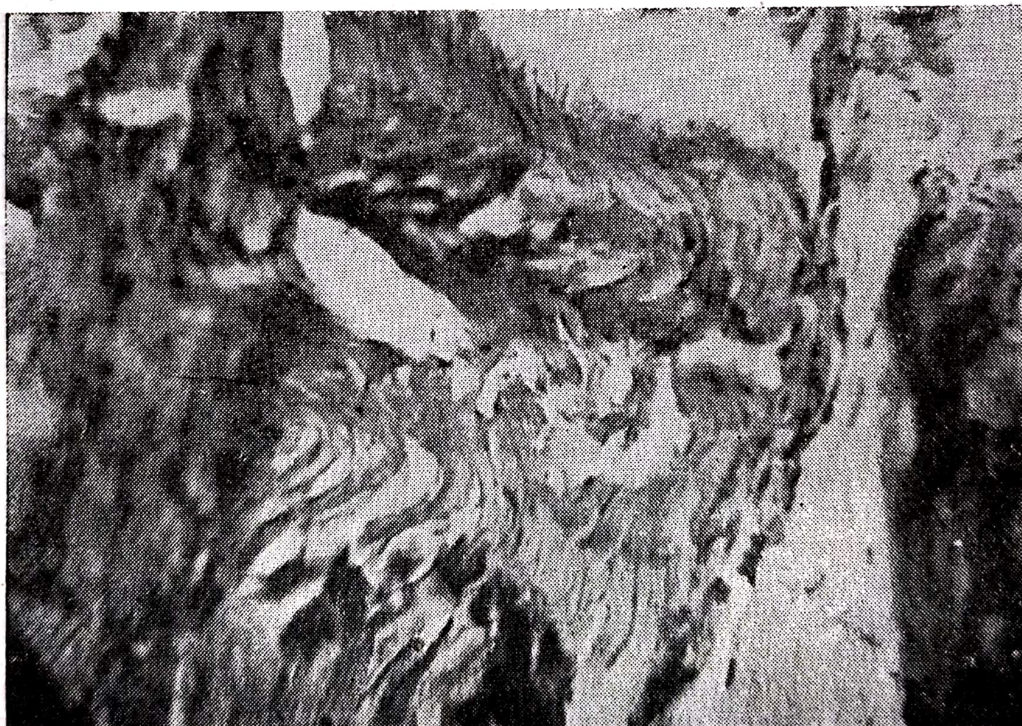


*Fig. 246.* — Țesut conjunctiv secțiune 5 μ 10×20. Colorație Rittter-Olesson. Explicația în text.

datele noastre în contextul general al cunoştinţelor biofizico-chimice existente, referitoare la structura componentei fibrilare a ţesutului colagen. Primele cercetări asupra comportamentului ţesutului conjunctiv în condiţii de tensiune şi asupra rezistenţei sale au fost efectuate în mod sistematic de către Habknes, Viidik şi Rigby. Ei au efectuat determinări matematice exacte, asupra rezistenţei conjunctivului de la nivelul cozii de şobolan. Alţi autori, printre care Chvapil, au găsit o relaţie între rezistenţa la rupere exprimată în grame şi diametrul tendonului, această relaţie prin intermediul unor formule matematice dîndu-ne posibilitatea a concluziona asupra felului legăturilor dintre fibrilele de colagen. Aceste date au fost corelate şi cu imagini electronomicroscopice.

Elden a făcut cercetări în ceea ce priveşte elasticitatea tendoanelor cozii de şobolan, condiţionate de vîrstă. Walker, constată că rezistenţa la rupere este mult mai mare în cazul tendoanelor uscate. Contracţia termică a colagenului este un fenomen care a fost studiat intens, de către Wchlisos (citat după 464), şi apoi de Gustavson (170) care au atras atenţia în mod repetat asupra legăturilor între temperatura de contracţie şi structura de reţea a colagenului, respectiv, îndeosebi în legătură cu conţinutul de hidroxiprolină. Verzar, a descris că intensitatea şi pragul de temperatură a contracţiei depind de vîrsta animalelor şi că, cantitatea de hidroxiprolină eliminată în lichidul băii de mediu, în timpul procesului de contracţie scade odată cu creşterea vîrstei. S-a încercat în acest fel o diferenţiere a diverselor reţele structurale colagene. De asemenea s-au urmărit în afara contracţiei fibrei de colagen sub acţiunea factorului termic şi contracţia sub influenţa unor factori chimici ca spre exemplu a sărurilor neutre. S-a asociat acestui mod de realizare a contracţiei colagene acţiunea a diferiţi factori printre care a hormonilor steroizi, constatîndu-se că aceştia accentuează fenomenul contractilităţii (Jachson, Rigby, Vogel, Trinavski). Hlavakova, realizînd contracţia colagenului sub acţiunea ureei relevă că conţinutul în hexozonină are pentru stabilitatea tendoanelor o importanţă redusă. Nauch, arată că sub acţiunea tensiunii, structura ondulată a fibrei colagene ar dispărea. După Verzar, nu ar fi vorba de o structură ondulată ci de o structură helicoidală. Aceşti autori, evidenţiază că forţe de tracţiune relativ reduse duc la dispariţia structurii helicoidale. Aceste elemente privind modificarea structurii colagenului sub influenţa tracţiunii au fost aprofundate prin roentghenografie de către numeroşi autori (Ramachandra N), Hantman, care arată că aceste schimbări sînt dependente şi de vîrsta animalelor, cît şi de diversele stări patologice ale conjunctivului. De asemenea studii asupra conjunctivului în stare de tensiune s-au efectuat vizînd tegumentul, aceasta legat de industria tăbăcăriei. În acest sens, s-au urmărit compoziţia şi formele de agregare ale colagenului, în condiţii de tensiune (Kohn, Ramachandra N. Rich). În condiţii experimentale a fost cercetată rezistenţa pielii de şobolan de către Fry.

Cercetarea însuşirilor biologice şi a reactivităţii colagenului a fost abordată la noi în ţară de Rainer care arată că în condiţiile de digestie naturală, ţesutul conjunctiv în stare de tensiune prezintă o rezistenţă crescută, comparativ cu cel în condiţiile de relaxare. Aceste cercetări au fost continuate de profesorul Riga şi subsemnatul. Datele noastre

prezente privind diatermia şi ultrasunetele se încadrează pe linia acestor cercetări.

Constatarea faptului că formaţiunile colagene aflate în tensiune prezintă alterări structurale mult mai puţin marcate decît cele în stare de relaxare, ridică o serie de probleme atît de interes pracitc, cît şi teoretic general. Sub aspect practic, utilizarea în terapeutică a acestor factori fizici (diatermie şi ultrasunete), ce pot acţiona asupra ţesutului colagen, ridică o serie de probleme legate atît de momentul întrebuinţării, funcţie de faza evolutivă a bolii, cît şi probleme în legătură cu dozarea respectivului agent terapeutic. Astfel datele noastre, privitoare la diatermie, ar sugera că acest factor utilizat larg sub diverse forme în terapia a diferite maladii şi îndeosebi a unor forme a bolii reumatismale ar prezenta maximum de eficienţă în etapele morbide în care aparatul musculo-ligamentar s-ar găsi în stare de contractură. În condiţiile relaxării acestor formaţiuni utilizarea acestor factori fizici trebuie făcută cu prudenţă avînd în vedere o dozare foarte strictă.

În privinţa rezistenţei crescute a colagenului în stare de tensiune la acţiunea agenţilor sus-amintiţi, acest fapt are de asemenea o deosebită însemnătate întrucît poate deschide un orizont în privinţa modului de acţiune a agenţilor consideraţi a avea un rol în patogenia colagenozelor. Astfel, cercetările lui Fry (citat după 464), a stabilit o scădere a rezistenţei colagenului în tensiune în tegumentul de şobolan intoxicat cu beta-amino-proprionitril.

Din punct de vedere teoretic, problema prezintă un interes deosebit sub aspectul găsirii unei explicaţii biochimice a acestui fenomen de rezistenţă crescută a colagenului în tensiune, explicaţie ce vine să iniţieze conceptul de anatomie chimică (I. Th. Riga), absolut necesari în integrarea datelor macroscopice, microscopice şi biochimice, fapt de o însemnătate esenţială în elucidarea a o serie de necunoscute ale practicii şi teoriei medicale.

Încă din 1945, Rainer, caută să explice rezistenţa mărită la acţiunea fierberii a colagenului în tensiune, prin faptul că întinderea maximală a lanţurilor polipeptidice micelare, ce formează protofibrilele colagene, modifică numai structura lor spaţială păstrîndu-le compoziţia, creînd pe suprafaţa miceliilor (agregate macromoleculare), valenţe secundare ce solidarizează astfel protofibrilele între ele, augmentîndu-le rezistenţa şi păstrîndu-le integritatea prin puternice valenţe principale intermicolare.

Pearse, arată că substanţa colagenă supusă acţiunii calorice în cazul nostru a diatermiei, îşi pierde proprietăţile, ca în condiţiile tratării ulterioare cu benzol, reacţia cu totrazoniu cuplat să fie împiedicată. Aceasta ar sugera, că grupările reactive de tirozină, triptofan şi histidină, ar suferi anumite modificări ce l-ar împiedica să se combine cu benzolul, rămînînd însă reactive pentru sărurile de diason. De asemenea autorul caută să dea o explicaţie biochimică dispariţiei birefringenţei fibrelor de colagen, consecutiv supunerii la acţiunea unor temperaturi ridicate (70—90°) timp de 30 de minute.

Corelînd datele obţinute de noi, atît cu elementele din literatură mai sus citate privind structura chimică a colagenului în tensiune şi a

rezistenţei sale cît şi cu elementele permanente în prima parte, referitoare la structura primară, secundară, terţiară şi cuaternară a colagenului, considerăm că rezistenţei mărite a colagenului în stare de tensiune îi putem conferi următoarea explicaţie biochimică. Se pare că structura hexagonoidă a lanţurilor polipeptidice a scleroproteinelor din colagenul relaxat, în condiţii de tensiune ia un aspect dinţat de linie frîntă în zig-zag, dispoziţie ce eliberează braţele laterale micelare ce se leagă esenţial prin diferite funcţii — punţi aminice între grupe NH şi CO, apoi între grupele HCR şi RCH, variate punţi saline, esterice, eterice, bisulfidice, emidice sau prin forţe Van der Wals, augmentînd astfel, considerabil rezistenţa fasciculelor colagene. Astfel, lanţurile polipeptidice izolate se leagă într-o adevărată construcţie reticulară, fără modificarea compoziţiei chimice, ci numai a structurii stereochimice reversibile din dispoziţia în zig-zag în reţea spaţială în structură hexagonoidă, uşor atacabilă de diferiţi agenţi fizici şi chimici. De asemenea în conferirea unei rezistenţe crescute în condiţiile tensiunii, un rol de seamă socotim a avea şi structura cuaternară, care prin deplasare dă posibilitate unei atracţii electrostatice crescute, între diferitele lanţuri de tropocolagen.

Referitor la păstrarea în condiţii mai bune a componentei fibrilare elastice în raport cu cea colagenă, considerăm că acest fapt se datoreşte învelişului mucoproteic exterior al fibrei elastice, element care îi conferă o stabilitate sporită.

În privinţa păstrării structurii mucopolizaharidelor interfibrilare evidenţiate pe preparatele noastre, considerăm că ar putea fi corelată cu eliberarea prin deplisarea scleroproteinelor colagene a o serie de valenţe laterale care punîndu-se în legătură cu mucopolizaharidele le-ar conferi o rezistenţă sporită. Totodată credem că se poate considera că mucopolizaharidele interfibrilare integre, ar conferi o oarecare protecţie scleroproteinelor fibrilare. Extrapolînd in vivo, socotim că menţinerea nealterată a structurii mucoplizaharidelor are o însemnătate deosebită dat fiind procesele metabolice de importanţă vitală în troficitatea ţesuturilor, procese în care aceşti compuşi sînt incriminaţi.

Referitor la acţiunea diatermiei, asupra colagenului din tendoane şi aponevroză, considerînd corelaţia cu datele din literatură, în sensul că prelucrarea termică produce o deshidratare brutală ce transformă ţesutul respectiv scurtîndu-l cu cel puţin 1/3, din lungime, totodată avînd loc un proces de depolimerizare ce determină deplisarea lanţurilor de polipeptide prin multiplicarea legăturilor CO-NN, fără a modifica compoziţia chimică a catenei, după părerea noastră socotim că în finalul acestei acţiuni se realizează un lanţ scleroproteic cu dispoziţie helicoidală.

În această ordine de idei, menţionăm cercetările lui Vollmert care dă o serie de modele experimentale aplicabile materialului plastic fibrilar, constituit din macromolecule de sinteză catenare, similare celor organice fibrilare, stabilite pe baza incidenţelor razelor X ce sînt comparabile cu schemele noastre.

Referitor la influenţa factorului nervos, asupra remanierilor funcţionale elastico-colagene, remarcăm următoarele :

Datele din literatură privind remanierile ţesutului conjunctiv aponevrotic în urma a diferite traumatisme indică o elocventă demonstrare

a principiului structurilor funcţionale enunţat de Roux şi dezvoltat de alţi cercetători printre care cităm pe Benighoff şi Rouvière. La noi în ţară, lucrările profesorului Rainer, continuate de elevii săi şi colaboratorii acestora, privitoare la adaptările funcţionale ale ţesutului aponevrotic dovedesc justeţea şi însemnătatea aceloraşi principii adaptativ-funcţionale, după care se dirijează bio- şi antropomorfozele (Riga I. Th.). În cadrul acestui context de adaptare funcţională a colagenului, rolul factorului nervos asupra remanierilor componentei fibrilare a ţesutului conjunctiv, a corelaţiilor ce se stabilesc între elementele elastice şi colagene, nu a fost elucidat pe deplin, lucrările din literatură vizînd mai ales modul în care sistemul nervos intervine asupra componentei celulare a ţesutului colagen (Asboe — Hansen, Vidik). Astfel, în ultimul timp studiindu-se acţiunea mediatorilor chimici eliberaţi la nivelul terminaţiilor nervoase — respectiv adrenalina şi acetilcolina — s-a constatat că aceştia au o acţiune directă asupra mastocitelor, producînd corolar o defrenare a hialuronidazei cu acţiune binecunoscută asupra ţesutului conjunctiv. În felul acesta pe cale indirectă sistemul nervos şi-ar exercita acţiunea la nivelul ţesutului colagen, fapt de importanţă deosebită în patologia colagenozelor.

Rezultatele obţinute de către noi, pe modelul experimental descris, privitoare la rolul sistemului nervos asupra componentei fribilare a ţesutului conjunctiv şi în parte a substanţei fundamentale, atestă influenţa deosebită a denervării asupra remanierii structurilor elastico-colagene. Afectarea mai intensă, şi scăderea marcată cantitativ a fibrelor de reticulină în zona denervată pare a fundamenta pe de o parte acţiunea trofică a sistemului nervos exercitată asupra fibrelor reticulinice, iar pe de altă parte, rolul reticulinei în remanierile colagenului. În acest sens, datele noastre se apropie de cele ale lui Smirnova-Zamcova care descrie la nivelul ţesutului colagen existenţa unei substanţe fundamentale argirofile, extrem de plastică, substanţă ce în urma acţiunii unor mediatori chimici eliberaţi de sistemul nervos poate suferi procese de polimerizare, consecutiv generînd un număr crescut de fibre colagene, sau procese de depolimerizare ce duc la lichefierea ei şi distrucţia fibrelor colagene. Cercetările noastre, indică faptul că fibra reticulinică argirofilă ce are un bogat conţinut de cisteină, este cea mai susceptibilă la acţiunea factorului nervos.

În ce priveşte afectarea mai puţin marcată a fibrelor elastice şi influenţa minimală a factorului nervos asupra lor, am putea-o eventual corela cu existenţa stratului extern mucoproteic, considerat astăzi drept elementul stabilizator şi protector, faţă de acţiunea diferiţilor factori fizici, chimici şi enzimatici ce nu pot ajunge cu uşurinţă în contact direct cu proteinele colagene situate în interiorul fibrei.

Referitor la datele furnizate de reacţia histochimică Ritter — Olleson, care indică o distrucţie marcată a mucopolizaharidelor acide, comparativ cu mucopolizaharidele neutre, putem menţiona următoarele: este cunoscut că lanţul biosintezei mucopolizaharidelor acide constituite în mare din hexozamine şi acid uronic, este complex cuprinzînd procese succesive de fosforilare, aminare, acetilare, fiind dovedit prin procedee biochimice că diferitele legături chimice stabilite sînt suficient de susceptibile la acţiunea diferiţilor factori chimico-enzimatici. Com-

parativ cu aceasta mucopolizaharidele neutre, impropriu denumite astfel, deoarece conţin acid salic, pe de o parte prezintă legături mult mai stabile intramoleculare, iar pe de altă parte sînt foarte puternic legate de proteine. În acest sens, pare a se putea schiţa o explicaţie a aspectelor microscopice decelate de noi.

Procesul de adaptare funcţională a ţesutului colagen apare ca un foarte complex lanţ de transformări biochimice, în care mucopolizaharidele (îndeosebi cele acide) şi proteinele colagenice au un rol foarte important, suferind în mod proeminent influenţa trofică a sistemului nervos. De asemenea evidenţiem complexitatea corelaţiilor sub aspect histopatologic stabilite între componenta elastică şi colagenă pe de o parte şi între acestea şi elementele mucopolizaharidice şi reticulinice pe de altă parte.

Interpretînd datele cercetate în ansamblu, putem considera că numai corelarea modificărilor morfologice cu datele histochimice pot evidenţia interrelaţiile complexe ce se stabilesc în cursul proceselor adaptative. Este incontestabil că dinamica morfobiologică a componentelor mucopolizaharidice reprezintă o condiţionalitate esenţială pentru remanierile componentei fibrilare.

Avînd în vedere atît datele furnizate de cercetarea influenţei factorului nervos, asupra remanierilor funcţionale ale conjunctivului cît şi datele privind reactivitatea ţesutului conjunctiv, relaxat şi în tensiune, supus acţiunii factorilor fizici (diatermie şi ultrasunete) trebuie să subliniez că produsele structurale ale vieţii, nu pot fi reduse la construcţiile fizico-chimice pe care le implică, aşa cum fac mecaniciştii, care dizolvă fiziologia în fizicochimism. Numai avînd în vedere acest fapt, esenţial, anatomia chimică va putea fi dezvoltată explicînd în acest mod bio- şi antropomorfozele precum şi evoluţia şi reactivitatea lor adaptativă. În acest sens privite structurile fibrilare ale ţesutului conjunctiv (colagenice, elastice şi reticulinice) au un metabolism propriu deşi redus (braditrofi), cu respiraţie proprie şi în raport cu starea de repaus sau solicitare mecanică la care sînt supuse se află permanent sub controlul elementelor celulare care prin activitatea enzimatică remaniază şi întreţin continuu construcţia fibrilară.

În acest context explicaţia biofizico-chimică a modificărilor structurale ale componentei fibrilare a ţesutului colagen, evidenţiată de noi, deşi îşi are valoarea sa, nu poate reprezenta unica cheie de rezolvare a problemelor cercetate. Influenţa factorului nervos, apare de importanţă deosebită, atestînd complexitatea fenomenelor de remaniere funcţională a conjunctivului.

Din materialul experimental şi de observaţie prezentat rezultă că în stare de tensiune componenta fibrilară a ţesutului conjunctiv pusă în stare de tensiune rezistă mai bine la acţiunea factorilor fizici decît dacă se află în stare de relaxare; elasticul este mai rezistent decît colagenul; acelaşi comportament îl prezintă şi mucopolizaharidele extrafibrilare neutre şi acide.

Această rezistenţă crescută în stare de tensiune se explică prin modificările biofizico-chimice ale structurii primare, secundare, terţiare şi cuaternare a componentei fibrilare a ţesutului conjunctiv.

Faptul are însemnătate în clinică pentru asigurarea unei baze științifice judicioase în alegerea dozei și momentului optim de aplicare a unor agenți fizici în terapia diferitelor afecțiuni, îndeosebi a celor cu interesare musculo-ligamentară. Rezultate optime se pare că se pot obține prin inițierea tratamentului în fazele de contractură ale aparatului musculo-ligamentar. De asemenea tot pe baza acestor constatări rezultă rolul deosebit de important al exercițiilor fizice care prin punerea în tensiune a conjunctivului duc la ameliorarea calităților biofizicochimice ale acestuia și contribuie la determinarea formării unor mecanostructuri organice.

Factorul nervos intervine și el activ prin mecanisme complexe în orientarea fibrilară fapt ce impune sub raport aplicativ, păstrarea pediculului nervos al aponevrozelor secționate în vederea obținerii cicatrizării funcționale cît mai rapide.

# VII

# ENTITĂŢI NOZOLOGICE LA OM

## DERMATOMIOZITA — POLIMIOZITA

Wagner în 1887 a publicat prima descriere a unei afecţiuni sub denumirea de polimiozită, cu evoluţie fatală. Unverricht a descris succesiv în 1887 şi 1891 cazuri similare, preconizînd denumirea de dermatomiozită acută, pentru a sublinia participarea cutanată în tabloul morbid.

Petges şi Cléjat în 1906 au identificat forma cronică a bolii, cu semne apropiate de sclerodermie, dar cu aspect de piele pestriţă, motiv pentru care au preconizat denumirea de poikilodermatomiozită.

Guy în 1939 a recunoscut unitatea formelor acute şi cronice, punct de vedere azi unanim acceptat. Sterz şi Kenkeleit în 1916 au semnalat pentru prima dată coexistenţa polimiozitei ca un proces visceral malign, fapt de atunci confirmat pe foarte numeroase cazuri. Individualitatea dermatomiozitei (Dm) în cadrul bolilor de colagen a fost mult disputată. Discuţia a fost deschisă de Pfeiffer în 1896, fiind de părere că Dm nu e o miopatie primară ci o modalitate morbidă în cadrul bolilor ţesutului conjunctiv.

**Cadrul nozologic:** Dm se defineşte ca o maladie cu o evoluţie variabilă, acută sau cronică, de cauză încă necunoscută, caracterizată printr-un debut progresiv cu prodrom nespecific de obicei febril, urmat de edeme, eritem cutanat şi semnele unei miopatii de tip inflamator. Termenele de Dm şi polimiozită se referă la acelaşi tablou clinic şi paraclinic, subliniindu-se doar participarea cutanată sau absenţa ei. Între aceste două forme, Pearson a subliniat şi unele diferenţe privind evoluţia, în sensul că Dm ar avea un debut mai acut, o evoluţie mai rapidă, o frecvenţă mai mare la copii şi coincidenţă mai mare cu un neoplasm, decît polimiozita. Denumirea de neuromiozită a fost preconizată în 1893 de Senator pentru cazurile care prezentau asocierea unei

simptomatologii musculare și nervoase fapt confirmat mai recent de Coërs și Wolf, care au demonstrat cu ajutorul unor colorații vitale, degenerarea fibrelor axonice terminale. Lapovsky a subliniat existența unor modificări clinice ale nervilor periferici.

Dm este una din bolile de colagen difuze mai dificil de recunoscut, în care greșelile de diagnostic sînt mai frecvente, datorită debutului deseori insidios, cu o slăbire musculară progresivă. Numai circa un sfert din bolnavi prezintă un debut bine precizabil, cu o stare febrilă sau subfebrilă, cu edem periorbitar și eventual facial. Evoluția bolii poate fi întreruptă de remisiuni spontane, excepție făcînd doar cazurile paraneoplazice.

**Forme clinice.** Clasificarea lui Pascher și Angelescu adoptată și de noi distinge :

1. Dm primară sau idiopatică, care cuprinde o formă *acută, subacută* și *cronică,* ultima deseori interpretată ca sclerodermatomiozită sau polikilodermatomiozită.

2. Dm combinată cu alte conjunctivoze difuze ca lupusul eritematos diseminat (sistemic), sclerodermia sistemică, periarterita nodoasă și poliartrita reumatoidă.

3. Dm asociată unui proces neoplazic.

Dm din copilărie, de obicei, nu apare asociată cu alte colagenoze difuze, în schimb la adulți există numeroase semne de intricare. Adams, Denny-Brown și Pearson disting pe de o parte polimiozita, Dm și neuromiozita cu un grup separat, iar de altă parte polimiozita nodulară, asociată cu poliartrita reumatoidă, reumatismul poliarticular acut, sclerodermia și l.e.d. Modificările musculare din prima grupă ar fi cu predominanță parenchimatoase, iar în colagenozele intricate din grupa a doua ar fi interstițiale. Asocierea cu procesele neoplazice sînt cu mult mai frecvente în Dm decît în formele intricate.

**Etiologia și patogeneza** sînt obscure. S-au incriminat: infecția streptococică, tulburările endocrine, carența de vitamina E sau reacțiile alergice, mai ales la medicamente (Hyman, Fallet și Pfenninger, Beickert și Kühne).

O'Leary și Waisman pe baza debutului și evoluției, opiniau în 1940 că Dm este de natură infecțioasă, cu simptome care imită gripa sau faringita. Degos a descris un caz de Dm succedînd scarlatinei, dar Wedgewood și colab. au găsit la bolnavii lor un titru ASLO normal, iar terapia cu penicilină nu s-a dovedit eficientă. Kagen și colab. au găsit reacții pozitive pentru toxoplasmoză, iar Năstase, Costea și Dobrescu au evidențiat virusul Coxsackie. Chou a descris agregate de filamente cu structuri tubulare și striații transversale în celulele endoteliale din capilarele musculare evidențiabile la microscopia electronică, asemănătoare cu forma incompletă a mixovirusului. De remarcat că incluziuni de particule submicroscopice au fost găsite în endoteliul capilar și la bolnavi de l.e.d. și sclerodermia progresivă (Talbott).

Ipoteza unei tulburări de natură imună a fost ridicată de Kampmeir datorită asocierii Dm cu alte colagenoze difuze, în care alterările de tip autoagresiv au fost net evidențiate. În acest sens se presupune, că un rol primordial ar reveni anomaliilor genetice. Asocierea Dm cu

un proces malign visceral, sugerează de asemenea un proces autoimun. Grace și Dao, Dawkins și colab. au demonstrat mitotoxicitatea limfocitelor proprii. Nishikai a evidențiat anticorpi antimioglobină. Banker și Victor examinînd sistematic angiopatia din Dm la copii, au observat că modificările precoce constau în infiltratele celulare din adventiție și medie, cu hiperplazia intimei și cu tromboze frecvente, asemănătoare unei angiopatii sistemice autoimune. Whitaker și Engel au descris depozite de IgG, IgM și de complement în jurul vaselor.

**Incidența** Dm este dificil de apreciat. Rose și colab. calculînd incidența cazurilor noi din partea septentrională a Marei Britanii, o apreciază la 1 caz față de 280 000 locuitori. Se subliniază creșterea anuală a numărului de cazuri, fapt interpretabil însă și prin posibilitățile tot mai perfecționate de diagnostic.

În raport cu l.e.d., frecvența Dm este de trei ori mai redusă.

Afecțiunea nu are o anumită distribuție geografică, cazuri de Dm au fost observate în toate continentele (Pascher).

**Vîrsta debutului** variază între limite foarte largi, totuși se remarcă raritatea cazurilor cu debut în copilărie, mai frecvent în adolescență și obișnuit între 30—50 de ani. Există o preponderență a sexului feminin de 2:1 față de cel masculin. Cu totul excepțional au fost descrise și cazuri familiale: femei gemene observate de Christianson și colab. cît și de Wedgewood și colab. Ele atrag atenția asupra factorului genetic.

Coexistența unui proces neoplazic este cu totul excepțională în copilărie (un singur caz de adenom hipofizar cromofob observat de Sunde), și este rară sub vîrsta de 40 de ani. Peste decada a treia, circa un sfert din bolnavii cu Dm pot fi suspicionați de forma paraneoplazică. După Schuermann frecvența proceselor maligne depășește în asociere cu Dm de 5 ori morbiditatea generală de neoplazii. Rupă Dhy peste vîrsta de 50 de ani, neoplasmul e detectabil la 70% din bărbați și 25% dintre femei. În ordinea frecvenței, se situează cancerul gastric, urmat de cel pulmonar; ovarian, intestinal și rectal, apoi neoplasmul de sîn, și cel biliar (Nicolau — Băluș). Mai rar au fost observate: limfoamele, leucemiile, sarcoamele, tumorile de laringe, parotidă, prostată, ficat, mielomul sau melanomul (Amoretti).

**Simptomatologia** este variată și frecvent atipică, fapt ce ridică dificultăți de diagnostic. În cazurile „clasice" combinarea unui edem preponderent la față și membrele superioare însoțind un eritem cu o nuanță violacee, asociate cu scăderea manifestă a forței musculare și atingerea preponderentă a grupurilor centurii musculare scapulare și pelvine, alcătuiesc semnele majore ale bolii. Musculatura poate fi afectată numai focal, interesînd grupuri reduse, sau poate cuprinde toată musculatura atît cea scheletică precum și cea miocardică și digestivă.

Debutul bolii poate avea o alură acută, imitînd o boală infecțioasă bacteriană sau virală (faringită, amigdalită, otită, rujeolă, gripă), sau poate îmbrăca aspectul unei reacții alergice față de unele medicamente (sulfamide, antibiotice). Febra, de obicei, este moderată, cu o evoluție intermitentă sau remitentă, fiind însoțită de oboseală generală și slăbirea progresivă a forței musculare, slăbire în greutate cu anorexie. Fenomenele inflamatorii articulare sînt inconstante, dar pot fi prezente. Dure-

rile musculare spontane sau provocate de mişcări sau de o palpare sînt constant prezente.

Semnele cutanate pot constitui modalitatea de debut a bolii, dar pot să apară şi în urma celor musculare, fără a fi proporţionale cu miopatia. Pearson apreciază că numai 40% din cazuri prezintă simptome cutanate tipice, iar în 25% ele pot lipsi. Prezenţa pruritului poate semnala un proces malign. Parestezii au fost descrise la circa 20% din bolnavi (O'Leary şi Waisman). Modificările apar, de obicei, la nivelul feţei cu un edem şi un eritem roşu-violaceu, situat la pleoape şi orbite, trecător sau persistent. Modificările se pot extinde şi în regiunile vecine: întreaga faţă, gîtul, chiar toracele superior sau pe extremităţi. În rare cazuri, gîtul, chiar toracele superior sau pe extremităţi. În rare cazuri, prin localizarea eritemului pe părţile de piele descoperite, erupţia poate îmbrăca un aspect de fotodermatoză, de care însă se poate deosebi prin lipsa afectării pielii nasului şi a regiunii peribucale. Edemul, însoţit sau nu de eritem, se poate extinde la mîini şi la picioare. Prezenţa unor placarde violacee neprecis delimitate pe coate, genunchi, tendonul lui Achile cît şi pe proeminenţele dorsale ale articulaţiilor degetelor, se consideră drept semn distinctiv. Se mai poate observa un eritem purpuric şi teleangiectazic al pulpei degetelor şi al zonelor periunghiale, dar acestea din urmă pot apărea şi în lupusul eritematos.

După un timp variabil, placardele devin teleangiectazice cu mici zone de atrofie alternată de pete hipo- sau hiperpigmentate realizînd aşa-numitul aspect polikilodermic. În cazuri excepţionale erupţia poate să se complice cu vezicule, bule, poate realiza un aspect eritrodermic, psoriaziform sau de tipul eritemului polimorf, al urticariei, ori în formele foarte grave să devină purpurică. În unele cazuri, există semnele unei fotosensibilizări (Everett şi Curtis; Wedgewood şi colab.) ori de debut după o expunere la soare (Grace şi Dac).

Acrocianoza şi fenomenul Raynaud pot fi prezente în 1/5 din cazuri.

În faza avansată, pe lîngă aspectul poikilodermic descris, se pot observa şi zone de edem indurativ persistente sau placarde hiperpigmentate.

Au fost descrise şi cazuri de calcifieri subcutanate evidente pe radiografii la nivelul fasciilor sau tendoanelor şi muşchilor, cu localizare preferenţială la coapse, fose, braţe, trunchi, degete, dar nu la faţă sau gît. În jurul acestor mase de consistenţă dură pot apărea ulcere torpide din care se elimină un fluid calcaros radioopac. Se poate observa concomitent şi o osteoporoză difuză sau localizată.

La copii poate apărea o alopecie care e mult mai rar observată la adulţi.

Mucoasele sînt inconstant afectate, prezentînd plăci congestive, edem sau o atrofie parcelară sau difuză, eroziuni pe limbă sau obraji dar s-au semnalat şi plăci leucoplazice.

*Musculatura* prezintă ca modificare distinctă o slăbire progresivă a forţei cu o dispoziţie simetrică şi progresivă, dureri musculare spontane, la contracţii sau la apăsare. Afectarea musculară constituie în cele mai multe cazuri simptomul major. Caracteristică e atingerea grupurilor centurii scapulare şi pelvine a braţelor şi coapselor, la care deseori se

adaugă o disfagie și disfonie. Pearson enumeră următoarea frecvență a atingerii musculare : mușchii centurii pelvine în 90%, ai centurii scapulare în 80%, flexorii gîtului în 60%, mușchii deglutiției în 60%, cei distali ai extremităților în 40% și ai feței în 10%. Afectarea poate interesa și mușchii respiratori (diafragmul și intercostalii), mușchii laringieni, oculomotori, sfincterieni și mai ales miocardul. Slăbirea forței lor contractile poate să prezinte o alură rapidă evolutivă sau lentă.

În faza activă de boală, pacientul semnalează dureri ce se accentuează la mișcare sau palpare. Se pot percepe uneori și noduli musculari dureroși. Slăbirea este manifestă pentru unele mișcări ca pieptănatul, urcarea pe trepte, sculatul din pat sau de pe scaun.

În faza avansată a maladiei apare o fibroză musculară cu mică atrofie datorită înlocuirii parenchimului cu un conjunctiv necontractil, care duce la o invaliditate totală sau parțială cu contracturi, seminachiloze, paralizii și areflexie.

Artralgiile sînt frecvent observate, mai ales în faza acută a bolii, dar numai în puține cazuri (circa în 10%) apar semne obiective de suferință articulară. În caz că afectarea articulară devine manifestă, Dm e dificil de diagnostică față de poliartrita reumatoidă cu miopatie (Mills).

*Afectarea viscerală* este mai rar observată în forma „idiopatică" și mai frecventă în cele intricate cu alte colagenoze. Afectarea renală în contrast cu l.e.d. este excepțională. În caz de neoplazie, suferința organului sau sistemului afectat devine după un timp predominantă. Cel mai frecvent afectate organe interne sînt :

Inima, care prezintă o tahicardie ce trădează atingerea miocardică (prezentă în 1/4 din cazuri) cu o mărire globală a cordului, în rare cazuri însoțită de un revărsat pericardic. Modificările ECG sînt nespecifice, de tipul suferinței miocardice. Leziunile microscopice ale miocardului corespund cu cele de la nivelul musculaturii scheletice : edem interstițial și inflamație focală cu degenerescență mucoidă, cu tumefierea miofibrilelor și picnoza nucleilor.

Vasele periferice pot prezenta spasme de tip Raynaud, dar inconstant și mult mai puțin semnificativ decît în sclerodermia progresivă.

Tractul digestiv prezintă semne de disfagie produsă de atingerea musculaturii faringiene și esofagiene, fenomen comun cu cel din sclerodermia progresivă. S-au observat cazuri cu ulcerații pe esofag, duoden sau intestine, produse de microinfarcte vasculare, apărute independent de tratamentul cu cortisonice. Perforarea lor duce la deznodămîntul fatal. Rareori se observă malabsorbție și un peristaltism dezordonat.

Ficatul poate fi ușor mărit, splenomegalia e mult mai rară.

Ganglionii limfatici pot fi măriți în circa 10% din cazuri.

Ochii pot prezenta o conjunctivită nespecifică, irită și mai ales o ptoză palpebrală care împreună cu edemul palpebral dau înfățișarea caracteristică de față „plînsă". Se mai poate constata paralizia mușchilor oculomotori cu strabism. S-a mai descris posibilitatea unei exoftalmii. Retina poate prezenta focare de hemoragii și exsudate „în flocoane de vată" asemănătoare cu cele din l.e.d., și focare de degenerescență hialină sau lipidică a stratului plexiform extern (Lisman).

Afectarea pulmonară se produce prin atingerea mușchilor respiratori cu reducerea consecutivă a capacității vitale. S-au descris și sufuziuni pleurale. În cazuri rare poate surveni o pneumonie interstițială.

S-au mai constatat sporadic tumefierea testiculelor, apariția unui sindrom Cushing neiatrogen, precum și a sindromului Sjögren.

În cazuri severe pot apărea complicații neurologice : confuzie mintală sau psihoze.

Dm la copil are o simptomatologie clinică și de laborator asemănătoare cu cea observată la adult, dar se semnalează frecvența mai mare a simptomelor digestive : grețuri, dureri abdominale, diaree alternată cu constipația. Histopatologic predomină leziunile vasculare. Calcinoza subcutanată și complicarea cu fenomene sclerodermiforme este mai des observată.

Dm paraneoplazică este o realitate verificată pe numeroase cazuri, în care neoplazia poate apărea înainte sau după instalarea Dm. Extirparea neoplaziei sau tratamentul maladiei de sistem (boala Hodgkin) pot fi urmate de ameliorarea Dm pentru ca în caz de recidivă a procesului malign Dm să reapară, confirmînd interdependența lor (Arundell).

*Poikilodermatomiozita* se distinge printr-o evoluție lentă, cronică și printr-o atingere musculară mai redusă. Leziunile cutanate au o topografie identică cu cea din Dm dar sînt de aspect diferit : predomină placardele de piele atrofică, uscată, discret descuamativă cu lipsa firelor de păr, pe care se remarcă teleangiectazii reticulate, alternate cu pete hiper- și hipopigmentate. Se pot observa aceleași leziuni viscerale cît și asocierea cu neoplazii (Dimitriu).

Histologic pielea prezintă o atrofie epidermică, dermul subțiat dar edematos (încărcat cu MPZ), fascicule de colagen edematoase și omogenizate, distrofia elasticului și atrofia foliculilor piloși.

Leziunile musculare sînt asemănătoare cu cele din Dm.

Polikilodermia vasculară generalizată se caracterizează prin diseminarea pe întreaga suprafață cutanată în timp ce forma descrisă de Jacobi sub denumirea de polikilodermie reticulară are o localizare exclusiv facială și laterocervicală, cu păstrarea stării generale, fără afectarea musculaturii.

## MODIFICĂRI PARACLINICE

Histologia pielii nu prezintă modificări caracteristice, fiind asemănătoare cu o dermatită cronică, eventual cu un lupus eritematos acut sau subacut : epidermul ușor subțiat cu degenerescență hidropică a celulelor bazale și membrana bazală destrămată, dermul papilar cu edem și capilare dilatate, înconjurate de un infiltrat puțin exprimat, format din limfoide și histiocite (Nicolau — Băluș). Hipodermul poate prezenta modificări de tipul paniculitei cu eventuale depozite calcare.

Musculatura prezintă modificări deosebit de importante pentru stabilirea diagnosticului. Biopsia trebuie însă prelevată din grupurile musculare proximale ale membrelor (deltoid, coapsă). În alegerea locului biopsiei electromiograma poate ajuta în mod esențial, dat fiind caracterul uneori focal al leziunilor.

Aspectul microscopic depinde de faza evolutivă a alterațiilor, fiind manifest după 3—4 luni de la debutul afecțiunii. Parenchimul muscular poate prezenta mai multe tipuri lezionale : pierderea striațiilor, degenerescență granulară sau hialină, care poate evolua pînă la liza fibrelor. În interstițiu se observă un edem și un infiltrat celular format din histiocite, plasmocite și limfocite, uneori cu fenomene de fagocitare a fibrelor musculare. Alături de focarele degenerative se pot observa și focare de regenerare, cu nuclei dispuși în centrul fibrelor. Fibrele au un diametru inegal. În focarele vechi se constată apariția sclerozei. Modificările interstițiale de tip inflamator (edem, infiltrate cu celule mononucleate) pot predomina, mai ales în cazurile de Dm intricată cu alte colagenoze. Ele interesează și vasele capilare și arteriolele, care prezintă îngroșarea endoteliului și a membranei bazale. Există și semnele unei microangiopatii de același tip și la nivelul vaselor musculare. Histochimic se constată încărcarea țesutului muscular cu polizaharide PAS pozitive, colorabile și cu albastru Alcian, cu toluidină sau fier coloidal. La microscopia electronică se observă aceeași mare variabilitate a grosimii fibrelor, cu focare de degenerescență a miofibrilelor, pierderea striațiilor, formarea de „corpusculi citoplasmatici" tubulari și vacuole de autofagie (Talbott).

Electromiograma este un real ajutor în stabilirea diagnosticului, cu toate că nu s-au observat modificări patognomonice. Traseul cel mai net este furnizat printr-o contribuție musculară minimă, fiind caracterizat (Degos) prin potențiale foarte polifazice, disociate, constituite de o succesiune bogată de unde scurte, de amplitudine net diminuată (subvoltată) și prelungite. Există fibrilații și în faza de repaus muscular.

Aceste aspecte pot fi regăsite și în miopatia din l.e.d., ca și în sclerodermie.

Modificările enzimatice sînt atribuite eliberării acestora din miofibrilele afectate, datorită, în primul rînd, creșterii permeabilității membranelor celulare. Se observă astfel mai ales creșterea aldolazei, a lacticdehidrogenazei, a transaminazelor (mai ales TGO) și fosfo-hexozoizomerazei serice. E de subliniat că aceste enzime sînt crescute și în alte miopatii, în infarctul miocardic, în procese destructive, în neoplazii avansate cît și în hepatite.

De interes particular în Dm ca și în alte miopatii este determinarea creatininei și creatininei sanguine și urinare, creatina fiind substratul transportor al moleculei de sursă macroenergetică de ATP necesară contracției musculare, iar creatinina forma de eliminare normală a produsului prin urină. Creatina ia naștere la nivelul ficatului din 3 acizi aminați : glicocolul, arginina și metionina prin reacții de transfer, ulterior fiind captată de țesutul muscular. Creatina se combină reversibil cu ATP dînd naștere la creatinfosfat (fosfagen) după formula :
creatina + ATP → creatin-fosfat + ADP + Pi (fosfat macroenergetic).
Enzima care catalizează această reacție e creatinfosfokinaza, prezentă în celula musculară. Prin defosforilarea fosfocreatinei și ciclizarea ei internă ia naștere creatinina, anhidrida creatinei. În mușchii normali, aproape toată cantitatea de creatină se transformă în creatinină, mușchiul bolnav nu captează toată creatina și n-au loc integral transformările sus-enume-

rate. Ca atare o parte din creatină se elimină nemodificată (Manta, Cucuianu). Eliminarea urinară normală de creatină este între 0—100 mg/24 ore la bărbați și 0—200 mg/24 ore la femei și copii (Domzalski Morgan), în miopatii și Dm se observă eliminări de 1 g pe 24 și chiar mai mult. În același timp, raportul normal dintre creatinină/creatină care este de 5/1 pînă la 10/1 se modifică radical devenind egal sau chiar inversat. Creatinemia și creatinuria crescută nu sînt însă specifice pentru Dm, find întîlnite în miopatiile neurogene inflamatorii sau endocrine (miastenia gravă, amiotrofia congenitală, poliomielita, miozite, hipertiroidismul sever).

Un important indicator al activității musculare e și enzima creatinfosfokinaza, despre rolul căreia am amintit mai sus. Ea se găsește în fibra musculară, de unde în miopatii se eliberează în plasmă. Creșterea nivelului plasmatic al fosfocreatinkinazei nu e însă specifică pentru Dm, fiind observată atît în miopatiile musculaturii scheletice cît și infarctul miocardic, în tromboza extremităților și în striviri musculare accidentale.

Alte examinări de laborator se referă la numărul leucocitelor care frecvent este ridicat, dar obișnuit e cuprinsă între limitele normale (4 500—8 000). Mai des apare o polinucleoză cu limfopenie, uneori o eozinofilie. VSH este accelerată în raport cu severitatea procesului morbid. Există o constantă anemie cu scăderea sideremiei. S-a semnalat o lactacidemie inconstant crescută și creșterea acidului piruvic (Minazzi) Proteinele totale serice se găsesc sub sau între limitele normale. În cazurile paraneoplazice avansate poate apărea o hipoproteinemie marcată. Se regăsește de regulă o hipoalbuminemie cu hiper-alfa-2, beta sau gamaglobulinemie.

Se observă frecvent modificarea aminoacidemiei și aminoaciduriei, cu creșterea semnificativă a hidroxiprolinei (Anghelescu-Pantea), fenomen însă comun cu celelalte colagenoze (Argenziano).

Celule LE se evidențiază în circa 5% din cazuri (Pascher), cazuri în care e vorba de intricarea cu l.e.d. („sindrom de suprapunere"). În unele cazuri au fost evidențiați anticorpi antinucleari și anti-ADN.

Prezența factorului reumatoid (testul Waaler-Rose și latex) a fost semnalată la unii bolnavi (Talbott).

Urina poate conține în faza acută sau de reacutizare cantități reduse de albumină. Emisia unor urini de culoare închisă recere evidențierea mioglobinuriei cu posibila precipitării ei în tubii renali. Nefropatia mioglobinică apare în formele severe cu mioliză (Mills).

## EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

În forma acută slăbirea forței musculare este rapidă, cu apogeul în cîteva luni fără ca deznodămîntul letal să fie obligatoriu. Maladia se vindecă cu sechele de miοscleroză și posibile recidive.

Forma subacută se caracterizează prin exacerbări și remisiuni care au loc în primii 2—3 ani, în care decesul poate surveni prin afectarea musculaturii miocardice, respiratorii sau digestive. Cauzele puseurilor de reacutizare de obicei sînt infecțiile bacteriene sau virale intercurente.





*Forma cronică* se caracterizează printr-o astenie musculară lent progresivă, atrofii şi contracturi vicioase.

*Decesul* survine mai ales în primii doi-trei ani, prin insuficienţă cardio-respiratorie, caşexie, infecţii intercurente sau perforaţie digestivă. Prognosticul e mai favorabil la tineri decît la cei de peste 50 de ani. Corticoterapia a modificat mult prognosticul sumbru al Dm, care înainte prezenta o letalitate de circa 60%. În stabilirea prognosticului, pe lîngă tabloul clinic, de importanţă sînt şi dozările enzimatice. În Dm paraneoplazică prognosticul ţine de evoluţia procesului malign.

## DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

În faza de debut e necesară delimitarea faţă de eritemele medicamentoase şi solare, lupusul eritematos sistemic şi reumatismul articular acut. În faza mai avansată, problema diferenţierii se pune în primul rînd cu celelalte colagenoze de sistem.

În lupusul eritematos diseminat acut leziunile au o dispoziţie diferită, cu absenţa erupţiei pe pleoape şi orbite. Afectarea renală şi cea cardiacă sînt mult mai exprimate. Semnele de laborator cu prezenţa celulei LE şi a factorului LE, a anticorpilor de diverse tipuri sînt tipice. De subliniat că există şi în l.e.d. o miopatie perceptibilă uneori clinic alteori prin EMG, corespunzător formei de l.e. miastenic descris de Gougerot. Probabil însă că în aceste cazuri e vorba de o colagenoză intricată.

Sclerodermia sistemică nu debutează prin modificările cutanate ale DM, lipseşte complet aspectul de fotodermatoză. Debutul cel mai frecvent e de tip artritico-reumatoid asociat cu fenomenul Raynaud şi scleroză, iar musculatura este interesată în mod secundar. Evoluţia în general e afebrilă, cronică, lent progresivă.

Periarterita nodoasă poate fi însoţită de o astenie musculară, dar afectarea precoce a rinichilor cu hipertensiune arterială şi leziunile cutanată cu noduli perivasculari, ulceraţii şi purpură sînt caracteristice. Poate exista o miopatie clinică, decelabilă şi la EMG, apropiată de Dm.

Trichinoza produce un tablou clinic apropiat de al Dm acute. Ne orientează caracterul colectiv, ingestia de carne crudă (afumată) de porc sau de vînat (cîrnaţi, salam, de porc mistreţ, urs etc.), eozinofilia e ridicată, prezenţa trichinelei în biopsie şi testele specifice, delimitează net această maladie.

Distrofia musculară progresivă poate imita uneori Dm cronică, prin astenia progresivă şi afectarea musculaturii proximale a membrelor. Durerile musculare sînt însă absente, miopatia este lent progresivă, modificările cutanate şi vasculare periferice de tip Raynaud sînt absente, ca şi disfagia.

Miastenia gravă ridică probleme de diagnostic, cu atît mai mult cu cît este frecvent asociată unui timom. Fatigabilitatea extremă şi rapid progresivă, efectul favorabil al tratamentului cu prostigmină şi al odihnei la pat dau importante elemente de diferenţiere. În miastenia gravă ca şi în Dm paraneoplazică, îndepărtarea tumorii (a timolului) este urmată de ameliorarea simptomelor musculare.

Dificultăţi mari pune problema diferenţierii dintre miastenia gravă şi aşa-numita „Dm cu sindrom miasteniform“ (Ivan şi colab.) cu o severă atingere musculară. Diferenţierile se bazează mai ales pe efecte farmacodinamice : (a) răspunsul favorabil la prostigmină în miastenie şi lipsa efectului în Dm ; b) răspunsul favorabil la guanidina hidroclorică (Meguan) în Dm şi absenţa ameliorării în miastenie ; c) agravarea simptomatologiei musculare după d-tubocurarină în miastenia gravă şi indiferenţa în Dm miasteniformă.

Miopatia steroidică se poate suprapune celei din Dm. Se însoţeşte de un facies cushingoid.

Miopatiile endocrine din hiper- sau hipotiroidie se caracterizează prin suferinţa tiroidiană, care reiese net din tabloul clinic şi biologic.

Polimialgia reumatică, boală a persoanelor vîrstnice, manifestată prin dureri, rigiditate şi slăbire musculară, e caracterizată prin evoluţia lentă, fără semne de miozită activă şi fără simptome cutanate. Se poate însoţi de arterita temporală (Mills).

## TRATAMENT

Introducerea cortizonicelor a însemnat un real progres : formele acute răspund în general mai favorabil faţă de cele cronice. Lipsa răspunsului terapeutic poate oferi indicaţii preţioase pentru suspicionarea unui proces neoplazic. Efectele cortizonicelor se completează cu al ACTH-ului retard sau derivaţilor de sinteză (Cortrozym), mai ales la tineri. Cei mai mulţi autori preferă prednisonul în doze iniţiale de 50—60 mg pe zi (adulţi) sau dexametasonul 5—6 mg pe zi, cu reducerea progresivă în raport cu ameliorarea simptomatologiei. Terapia va fi continuă intermitent, cu o deosebită atenţie faţă de numeroasele accidente iatrogene posibile. În aprecierea conduitei terapeutice, dozările enzimatice au o importanţă deosebită.

Recent, s-a introdus cu succes şi terapia cu preparate antidiabetice de tip guanidinic (Meguan) care se pot asocia util cu cortizonicele, permiţînd reducerea acestora din urmă (Ivan).

În formele subacute, noi am observat efecte favorabile şi după griseofulvină (0,5—0,75 g pe zi) în cure prelungite.

În diminuarea sindromului alergic, analgezicele, fenilbutazona sau indometacina se dovedesc indispensabile. O atenţie specială va fi acordată acuzelor gastrice (terapia alcalinizantă) şi ionogramei.

În formele subacute şi cronice uleiul iodat (lipiodol 40%) în doze progresive pînă la 5 ml injectate intramuscular în cure de o lună (de 2 ori pe săptămînă) sînt insistent recomandate de autorii francezi (Degos).

În formele refractare la cortizonice, Malaviya şi colab., Sokoloff şi colab., pe baza rezultatelor proprii (peste 25 bolnavi) recomandă imunosupresivele, sub forma de methotrexat 25 mg intravenos o dată pe săptămînă, asociat cu doze reduse de cortizonice. Terapia a produs o ameliorare evidentă clinică şi enziomologică la peste 75% din bolnavi.

O atenţie deosebită trebuie însă acordată stării ficatului, întrucît methotrexatul este hepatotoxic. Ivan şi colab. recomandă asocierea de Meguan, cortizonice, clorambucil.

Măsurile de recuperare sînt limitate prin lipsa regenerării musculare. Se recomandă totuşi (Mills) pentru prevenirea contracturilor, mişcările active, încă din perioada de remisiune cu odihnă la pat. Se interzice categoric expunerea la soare şi consumul de băuturi alcoolice. Păstrarea unei poziţii corecte în pat previne tendinţa la contracturi fibroase.

Prostigmina (miostin) 1 fiolă la 1—2 zile are de asemenea efecte favorabile uneori chiar eroice în favorizarea contractilităţii musculare; dar acest tratament poate fi înlocuit cu succes în unele cazuri prin efectele de stimulare a plăcilor neuromotorii al preparatului antidiabetic meguan în doze lent crescînde de la 1/2 tb — 2 tb. pe zi (0,5—2 g) în funcţie de toleranţa digestivă putînd uneori provoca la început fenomene colitice (diaree) care la nediabetici nu influenţează deloc glicemia.

În caz de dermatomiozită prin hipofuncţie tiroidiană (iodemie, scintigramă, dozarea hormonilor tiroidieni) tratamentul de substituţie cu tiroxină este urmat de efecte favorabile de durată.

O atenţie deosebită trebuie acordată dermatomiozitei paraneoplazice suspicionabilă la toate persoanele trecute de 40 de ani în care prognosticul este sumbru, ameliorări pasagere putînd surveni după extirparea neoplaziei (gastrice, genitale la femeie, pulmonare) cu recidive după apariţia procesului malign.

## RETRACŢIA FIBROASĂ A APONEVROZEI PALMARE (BOALA DUPUYTREN)

Descrisă în 1932, boala Dupuytren (prescurtat BD) produce o scurtare fibroasă a aponevrozei palmare, care duce la o semiflexiune ireductibilă a degetelor corespunzătoare (Dimitriu).

*Etiologia* afecţiunii este neelucidată, dar prezenţa unui factor ereditar a fost subliniată prin numeroase cazuri apărute în aceeaşi familie. Se observă mai frecvent la bărbaţi (80%), între 30 şi 70 de ani (rolul factorului hormonal). Studii efectuate în Marea Britanie privind incidenţa afecţiunii în populaţie, au arătat că la bărbaţi între 15—24 de ani frecvenţa e de 0,1% în timp ce peste 75 de ani atinge 18%. La femei debutul e mult mai tîrziu, frencvenţa bolii între 45—54 de ani fiind de 0,5% iar peste 75 de ani de 9%. Transmiterea genetică este considerată autosomal dominantă, puternic influenţată de sex (Ebling). Deseori BD se asociază cu alte manifestări ale „polifibromatozei" individualizată de Touraine, ca: fibromatoza aponevrozei plantare (boala Ledderhose), induraţia penis plastica, fibromatoza suprafalangiană a degetelor, toate cu posibilităţi de aglomerare familială. Alte asocieri mai rare se realizează cu fibroza pulmonară şi silicoza (Pastinsky-Racz).

Factorii declanşatori sau de precipitare sînt variaţi: un rol important îl au microtraumatismele profesionale cu ciocane pneumatice sau instrumente manuale rigide mînuite de fierari, tîmplari etc. Între aceşti

factori se enumeră și leziunile trofic-nervoase produse de viroze neurotrope ca zone brahială sau alte viroze neurotrope, leziunile nervului cubital, sau așa-numitul sindrom umăr-mînă (sindrom algo-distrofic consecutiv infarctului miocardic) (Pastinsky-Racz). S-au descris și cazuri mai frecvente în epilepsie. Factorii neuro-distrofici prin compresiuni medulare sînt amintiți în cazurile de BD apărute la bolnavii de morbul Pott, spondiloza cervico-dorsală etc. Rolul unui factor metabolic a fost subliniat în ultima vreme, un număr semnificativ de bolnavi de BD avînd antecedente hepatice sau probe funcționale alterate. BD prezintă o frecvență crescută și la diabetici (apreciată la 8% din bolnavi) (Pastinsky-Racz).

*Histologic:* afecțiunea se caracterizează prin fibrozarea progresivă a aponevrozei palmare, la periferia zonei morbide respectiv în zona de extindere, găsindu-se infiltrate limfohistiocitare perivasculare, care la început ating aponevroza apoi hipodermul palmar și care devin aderente de planurile subiacente, se fibrozează și includ vasele și nervii. Procesul morbid în final produce o fibroză acelulară.

*Evoluția:* debutul este insidios și de lungă durată sub forma unei redori care afectează mișcările unor degete izolate (mai frecvent mediul și/sau inelarul) de la o mînă, după care apar noduli duri și nedureroși, aderenți față de piele și planul profund, provocînd retracția tegumentului.

Într-o fază mai avansată, procesul se extinde de-a lungul fibrelor longitudinale ale aponevrozei, se transformă în benzi fibroase retractile care cuprind și fața palmară a degetelor afectate, care se fixează în poziție de semiflexiune, producînd reducerea și mai tîrziu suprimarea mișcărilor articulației metacarpofalangiene și apoi ale celei interfalangiene proximale, în timp ce falanga a treia rămîne mobilă. Afecțiunea poate cuprinde toate degetele cu excepția policelui. Mai frecvent atinge o singură mînă dar poate afecta și ambele mîini, caz în care una din ele este mai gravă.

Într-un stadiu mai avansat, procesul cuprinde și fibrele transversale ale aponevrozei, palma devine excavată iar degetele se flectează puternic fiind fixate complet în această poziție. Uneori se observă subluxații ale articulațiilor digitale.

Simptomele subiective pot fi absente, dar de obicei bolnavii percep senzații de înțepături sau furnicături. Ca semne loco-regionale se menționează eventuala apariție a unor tulburări vasomotorii (sindr. Raynaud sau excepțional eritromelalgie) (Dumitriu).

Complicațiile locale ale BD sînt rare. Noi am observat procese infecțioase epidermice, date de anchilozarea degetelor: micoze interdigitale, perionixis etc.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL: CAMPTODACTILIA EREDITARĂ

Este deseori confundată cu BD, cu atît mai mult cu cît în rare cazuri, ambele boli pot coexista. Camptodactilia se observă asociată și cu sindr. Marfan sau cu displazia oculo-genitală. Boala se transmite genetic cu frecvență egală la ambele sexe. Ea diferă de BD prin debutul în

copilărie afectînd cu predilecţie degetul mic, excepţional inelarul sau mediusul, producînd o flexiune persistentă a articulaţiei interfalangiene proximale, dar nu atinge articulaţia metacarpo-falangiană şi nu produce retracţia aponevrozei palmare. Se mai poate asocia cu alte defecte congenitale ca : toracele infundibuliform, ptoză palpebrală sau cu scolioză. *Strebodactilia* este o afecţiune congenitală gonosomal recesivă : atinge sexul feminin şi se caracterizează printr-o flexiune congenitală a art. metacarpo-falangiene de la degetul mare şi a celui mic. Articulaţiile metacarpo-falangiene neafectate sînt în schimb hiperextensibile.

*Tratamentul* în formele incipiente poate fi urmat de succes. În această fază, injecţiile peri- şi intralezionale (în jurul nodulilor) cu cortizonice (mai ales triamcinolon) asociate cu hialuronidază sînt de o eficacitate relativă. Ele se pot conjuga cu terapia locală prin ultrasunete (serii de 10—15 şedinţe) şi nu tratament general cu vitamina E (600—900 mg pe zi) timp de 6—8 săptămîni. Curele se pot repeta.

În faza de flexiune retactilă a falangelor, se indică intervenţia chirurgicală, care constă în alungirea aponevrozei. Succesele însă nu depăşesc 50%. În faza de flexiune cu anchiloză cu poziţie strînsă pe palmă, singurul mijloc disponibil este amputaţia degetului afectat.

## FIBROMATOZA APONEVROZEI PLANTARE

Descrisă de Ledderhose, fibromatoza aponevrozei plantare, se observă mult mai rar decît cea palmară.

Ca şi BD, ea este mult mai frecvent observată la bărbaţi, fiind apanajul vîrstei adulte. Sediul leziunii şi simptomatologia sînt similare, iar asocierea descrisă într-un număr de cazuri ale celor două sindroame fibrozante, pledează pentru acceptarea unui mecanism patogenetic comun.

*Histologic* este de asemenea relativ identică cu cea din BD: noduli de structură la început fibroblastică şi cu infiltrare limfohistiocitară urmaţi de omogenizare, necroză şi în final o fibroză cu celule foarte puţine.

*Evoluţia :* afecţiunea debutează prin noduli dureroşi care dau o senzaţie de corp străin ; durerile sînt exagerate de presiune şi mai ales de mers. Nodulii (cu un diametru de sub 1 cm ) apar cu predilecţie pe marginea internă a plantei, cu preferinţă pentru bolta plantară. Procesul de fibroză este lent, producînd numai rareori o retracţie propriu-zisă a aponevrozei plantare, cînd piciorul se fixează în poziţie de varus equin.

*Diagnosticul diferenţial* se face cu piciorul plat dureros, de nodulii gutei uratice, de nodulii din poliartrita reumatoidă cît şi de hiperkeratozele circumscrise (clavus, veruci plantare).

*Tratamentul* este identic cu cel arătat la BD.

## INDURAŢIA PLASTICĂ A PENISULUI

Cunoscută prin descrierea lui Peyronie (medicul lui Ludovic al XV-lea) nu este propriu-zis o maladie cutanată. Ea apare sub forma unor noduli circumscrişi de consistenţă variabil de dură pînă la cea lemnoasă,

unici sau multipli, situaţi mai ales în partea dorsală a penisului, mai frecvent în apropierea rădăcinii dar pot fi aşezaţi în toată lungimea, inclusiv pînă la gland. Pielea la acest nivel nu este interesată, nodulii sînt profunzi. Afecţiunea nu produce tulburări în urinare, şi nodulii devin simptomatici subiectiv numai în momentul erecţiei cînd apare o jenă dureroasă care împiedică contactul sexual. Intensitatea durerii este în raport cu localizarea şi mai ales cu mărimea nodulilor. Frecvenţa cea mai mare apare după al 4-lea deceniu de viaţă şi se asociază frecvent cu retracţia fibroasă a aponevrozei palmare în cadrul „polifibromatozei Touraine". Deseori coexistă cu o funcţie gonadică redusă.

Evoluţia afecţiunii este cronică şi benignă, dar produce impotenţia coeundi, şi deseori o depresie psihică.

*Etiologia* este incertă, se incriminează factori genetici (resturi embrionare atavice), factori infecţioşi (gonoree, sifilis, limfogranulomatoza veneriană), microtraumatisme sau traumatismele majore (induraţie apărută după hematoame) sau traumatismele sexuale. Au mai fost aruncate în circulaţie ipoteze privind influenţa endocrină (scăderea 17-cetosteroizilor urinari) ca şi rolul unei eventuale hipovitaminoze E. Coexistenţa cu unele tulburări metabolice (diabet sau gută) a pus în discuţie rolul microangiopatiei din aceste boli în patogeneza induraţiei.

Datele recente obţinute prin excizia chirurgicală a nodulilor arată însă existenţa unor modificări vasculare importante în sensul unor vascularite (tromboflebite, sau endangeite obliterante) cu proliferări intimale şi edem perivascular, urmate de un puternic proces de fibroză (1). În nodulii complet formaţi, situaţi între corpii cavernoşi şi tunica albuginea se observă o fibroză masivă, săracă în elemente celulare şi vasculare, in care se observă depuneri de calciu, neoformări cartilaginoase sau chiar osoase. Bonev (3) e de părere că procesul morbid se caracterizează printr-o etiologie polimorfă dar o patogeneză unică, în care rolul unei reacţii spre fibroză joacă un rol important.

*Terapia* de elecţie constă în administrarea unor doze mari de vitamina E (cel puţin 500 mg/zi), sau acid paraaminobenzoic, ambele administrate timp mai îndelungat. Efecte favorabile se obţin prin asocierea vitaminei E cu ultrasunete (10—30 şedinţe de 1—3 Mgh.).

Se mai recomandă injecţiile intra- sau perilezionale de cortizonice (de preferat triamcinolon) 0,25—0,5 ml săptămînale sau bisăptămînale. Acestea pot produce complicaţii (hematoame, infecţii sau atrofii cicatriceale). Excizia nu este recomandată prin pericolul recidivelor dar mai ales a pierderii totale a erecţiilor.

Radioterapia (de contact cu doza totală de 1 500 r) sau radiumterapia produc mai multe accidente decît efectele favorabile.

Mai nou, se recomandă şi anticoagulantele, mai ales în formele recente (preparate cumarinice sau heparina).

## SCLERODERMIA ŞI STĂRILE SCLERODERMIFORME

Deşi bine identificată clinico-histologic, sclerodermia (prescurtat SCL) constituie din punct de vedere etiopatogenetic, una din cele mai obscure stări morbide, în care, spre deosebire de alte colagenoze cum

ar fi de ex. lupusul eritematos, progresele privind cunoaşterea mecanismelor dereglate şi ale cauzelor acestora, sînt încă în mare parte necunoscute.

Se pare că SCL a fost observată încă în antichitate, dar descrierile fiind neprecise, ele nu pot fi acceptate prin rigoarea criticii actuale. Primele descrieri identificabile datează din secolul XVII—XVIII, ele aparţinînd lui Zacutus Lusitanus (1667) şi Curzio din Napoli (1752). Termenul de sclerodermie a fost introdus de Gintrac (1847), cel de sclerodactilie de Ball (1971) iar cel de morphea de către Wilson. De atunci au fost realizate progrese importante în privinţa definirii aspectelor clinice cutanate şi a participării viscerale.

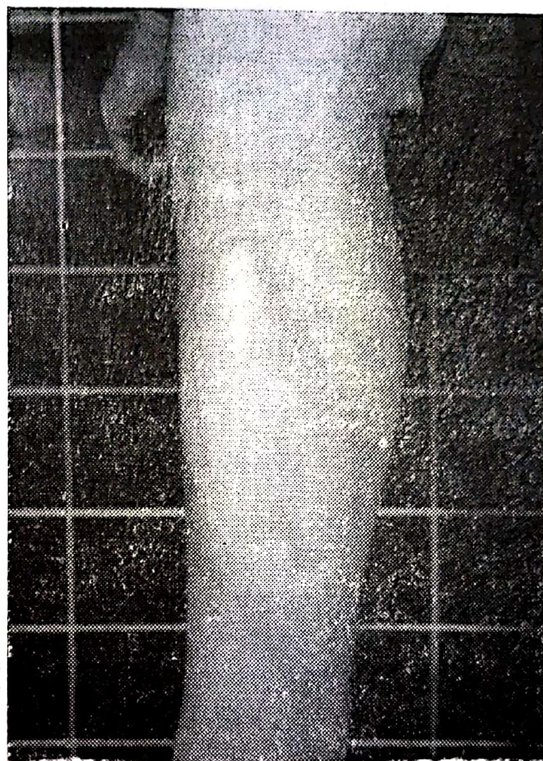


*Fig. 247.* — Aspect clinic sclerodermic

În studiul nostru, vom urma clasificarea azi unanim acceptată de SCL circumscrisă şi de SCL difuză sau sistemică (scleroza sistemică progresivă).

## SCLERODERMIA CIRCUMSCRISĂ

Ea se caracterizează prin leziuni în picături, plăci sau benzi. Se deosebeşte de SCL sistemică nu numai prin aspectul clinic al leziunilor cutanate dar şi prin prognostic, fiind o afecţiune cu o evoluţie benignă.

## SCLERODERMIA ÎN PLĂCI

O varietate a acestei forme clinice este SCL „în picătură", care apare sub forma unor leziuni cutanate de un diametru de cîţiva milimetri, cu sediul predilect pe toracele superior.

O altă varietate este SCLD în plăci (cu un diametru de cîţiva cm), sau în placarde mai întinse.

În evoluţia SCLD circumscrise se descriu trei faze : 1) faza eritematoasă, caracterizată prin apariţia unui eritem liliachiu circumscris, care se extinde periferic iar în partea sa centrală se atenuează; 2) faza de induraţie cutanată (faza edematos-indurativă), în care zona centrală devine gălbuie-ceroasă iar consistenţa leziunii, dură ; 3) faza finală e cea atrofică.

În cursul fazei de scleroză (cea mai tipică), zona eritematoasă se restrînge la periferie, sub forma unui inel liliachiu (aşa-numitul „liliac ring", al autorilor anglosaxoni, care reprezintă, de fapt, zona de extindere

a procesului, şi rămăşiţa fazei eritematoase. Existenţa acestui inel constituie un criteriu important de diagnostic diferenţial.

Pe lîngă formele clasice descrise, există unele aspecte clinice mai rar observate, care ridică probleme dificile de diagnostic cît şi de încadrare între formele de SCLD. S-a descris aşa-numita atrofodermie idiopatică Pasini-Pierini cu un tablou clinic foarte asemănător dacă nu chiar identic cu „SCLD liliachie" (Gougerot) care din plăci eritematoase se transformă direct în teritorii atrofice şi cu tulburări pigmentare (hipercrome şi acrome). Stări de SLDC „superficială" au mai fost descrise sub variate denumiri ca „SCLD în plăci discromice" etc. Toate aceste forme se caracterizează prin sediul superficial (în dermul subpapilar) al modificărilor tisulare.

Opusul acestor forme este SCLD subcutanată, în care modificările se extind în dermul profund sau în hipoderm. În aceste cazuri, extinderea procesului morbid în profunzime, nu poate fi identificată decît numai prin palpare sau prin biopsie, întrucît majoritatea modificărilor epidermice şi dermice superficiale lipsesc.

O formă particulară prin faptul că realizează leziuni proeminente, este SCLD „tuberoasă, numită şi cheloidiană sau nodulară". Aspectul este apropiat de al cheloidului spontan, dar evoluţia este diferită, marginile sînt regulate şi se continuă cu plăci de SCLD tipică.

Tot atît de rară este forma edematoasă, care poate prezenta episoade buloase. Spargerea bulei poate produce ulceraţii cu evoluţie extrem de renitentă. Nékam a descris şi o formă edematoasă circumscrisă, în care formarea unui edem circumscris şi foarte pronunţat, dă un aspect pseudobulos. Un alt aspect rar observat este realizat prin depunerile calcare în plăci.

Procesul de scleroză poate cuprinde în mod excepţional şi ţesuturile subiacente : stratul muscular sau chiar oasele. În primul caz produce o mioscleroză circumscrisă cu atrofie musculară consecutivă, în al doilea caz osteoporoze, atrofii sau cu totul excepţional, hiperostoze. Modificările osoase constituie însă apanajul obişnuit al SCLD în bandă. Ca alteraţii osoase mai rare, situate în vecinătatea leziunilor de SCLD circumscrisă, au mai fost semnalate : calcificări de burse seroase, meloreostoza, osteita, osteoartrita, osteocondroza, spondiloza etc.

## SCLD „ÎN BANDĂ" SAU LINEARĂ

Poate avea uneori un caracter sistematizat (întins pe un membru întreg sau pe mai multe membre). Sediul leziunilor de obicei este pe membre şi excepţional pe trunchi. Pe frunte SCLD lineară ia aspectul cunoscut de „lovitură de sabie", prelungindu-se şi în pielea păroasă a capului, la care nivel apar teritorii atrofo-scleroase şi alopecice. La nivelul feţii, SCLD lineară se poate asocia cu hemiatrofia facială Romberg, dar unii le consideră ca manifestări ale unuia şi aceluiaşi proces.

Cîteodată, benzile de SCLD lineară nu sînt continue ci din coalescenţa mai mult sau mai puţin vizibilă a unor plăci mai mici. Spre deosebire de SCLD în plăci, cea lineară se distinge prin durata mai îndelun-

gată a procesului morbid și o tendință mult mai redusă la regresiune spontană.

O formă cu totul particulară de SCLD este cea inelară, care afectează un membru, producînd în porțiunea distală situată față de inel, un edem elefantiazic sau chiar mutilări. Diagnosticul diferențial al acestei forme se va face cu dactiloliza spontană (caracterizată prin amputația spontană a unui deget) observată mai ales la africani (ainhum). Există și unele keratoze palmoplantare mutilante cît și acropatii neurogene familiale sau nefamiliale mutilante de care această formă de SCLD se diferențiază deosebit de dificil.

Deși ideea unei topografii neurogene este ispititoare în unele cazuri de SCLD în bandă, totuși traiectul leziunilor de obicei desfide corelații de acest tip și numai excepțional corespunde acestora, sau teritoriilor vasculare ori zonelor de proiecție Head. În aceste cazuri însă e necesar diagnosticul diferențial cu nevii atrofici congenitali. Cu toate acestea, trebuie semnalate observațiile lui Rubin care la 6 din 10 bolnavi suferinzi de SCLD lineară a membrelor inferioare, a constatat existența unei spine bifide, ca și observațiile lui Christianson referitor la frecvența anomaliilor vertebrale la acești bolnavi.

SCLD la copii prezintă unele particularități : cea în bandă este mai frecventă decît cea în plăci, care e excepțională. Leziunile se dezvoltă mult mai repede decît la adult, iar cele lineare pot provoca tulburări în dezvoltarea membrului afectat.

În cazul localizării bucale a SCLD (mai ales forma lineară), care, de cele mai multe ori, continuă un placard sau o bandă pornită de la pielea învecinată, se produce scleroza mucoasei care devine albă, presărată de teleangiectazii și dură. Concomitent, apare și o resorbție osoasă, cu liză alveolară. Localizarea pe limbă (rar observată) produce depapilarea, un aspect leucoplazic și miosclerozā. SCLD circumscrisă cu sediul vulvar se poate continua în vagin producînd scleroatrofie. Localizarea pe teaca penisului, pe gland sau prepuțiu produce strangulări inelare.

## SCLERODERMIA DIFUZĂ, PROGRESIVĂ SAU SISTEMICĂ (SCLEROZA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ)

Frecvența acestei maladii este apreciată ca reprezentînd circa 0,1% din pacientura de staționar dermatologic. Afecțiunea atinge cu preponderență sexul feminin, după cele mai multe statistici proporția fiind de 3/1, sau chiar mai mare.

Afecțiunea debutează, de obicei, la vîrsta medie, cu totul excepțional în copilărie, printr-o senzație de greutate în efectuarea mișcărilor fine ale degetelor și apariția fenomenului Raynaud : sensibilitate exagerată la frig a degetelor urmate de sincope vasculare, caracterizate printr-o fază acroasfixică palidă, urmată de una acrocianotică. Spasmele apar mult mai frecvent la mîini decît la picioare. Excepțional la nas, obraji sau limbă.

Procesul morbid are un caracter simetric și numai excepțional s-au descris cazuri unilaterale, respectiv de tip „hemiplegic" (Borellini, Parhon

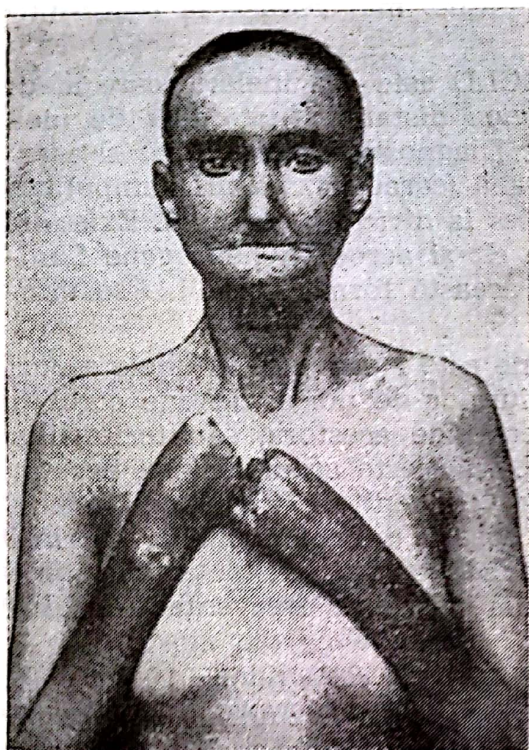


*Fig. 248.* — Aspect clinic sclerodermic

și Milcu, Nisimoto, Cornbleet). În aceste cazuri, existau semnele unei infecții sifilitice, sau un factor neurotrop cu sindrom cerebral, scleroză protuberanțială, hemiatrofie cu leziuni nervoase centrale de natură bacilară etc.

Sindromul Raynaud care premerge instalarea SCLD progresive, trebuie diferențiat de „boala Raynaud" produsă de crioaglutinine sau de boli infecțioase (sifilisul) sau de cauze profesionale (unelte ce produc vibrații puternice ca de ex. ciocanul pneumatic de perforare). Tranziția dintre sindromul Raynaud și SCLD progresivă este treptată, fiind condiționată de instalarea tot mai de durată a tulburărilor vasotrofice și apariția celor senzoriale. În această perioadă, poate apărea și un stadiu edematos pasager sau de durată. Concomitent apar artralgii și tumefieri articulare care duc la deformări, realizînd forme intricate cu poliartrita cronică reumatoidă (forma de debut artritico-reumatismal al SCLD progresive). În această perioadă consistența pielii crește treptat, ea devine rigidă, procesul debutînd la vîrful extremităților (degetele), unde manifestările morbide totdeauna sînt mai exprimate. Acest mod de debut deosebește SCLD progresivă de scleromixedemul Arndt-Gottron, în care rigiditatea articulară nu este prezentă, spre deosebire de SCLD progresivă, în care degetele se fixează cu timpul în semianchiloză în semiflexiune.

Stadiul următor este de sclero-atrofie: contururile osoase devin mai proeminente iar bolnavul se emaciază treptat. Sclerodactilia pe parcursul întregului proces morbid, rămîne simptomul cel mai exprimat, în care partea distală a degetelor suferă un proces marcat de sclero-atrofie cu resorbția parțială a ultimei falange. La vîrful degetelor apar ulcerații spontane sau post-traumatice cu evoluție torpidă, care prin vindecare produc cicatrici stelate tipice. Uneori întregul proces se oprește la nivelul degetelor, mîinilor și eventual al antebrațelor realizînd așa-numita „acroscleroză" (Sellei).

În cadrul procesului de scleroză, obrajii suferă o transformare caracteristică, cu limitarea mișcărilor mimicii („masca" sclerodermică) și ștergerea cutelor, nasul subțiat și fixat pe os, microstomie cu microcheilie, anturată de șanțuri radiare, proeminarea dinților, subțierea pavilioanelor auriculare, micșorarea lobului urechii, teleangiectazii pe pometi.

Localizarea pe acre este deosebit de caracteristică, trunchiul fiind afectat numai în formele grave.

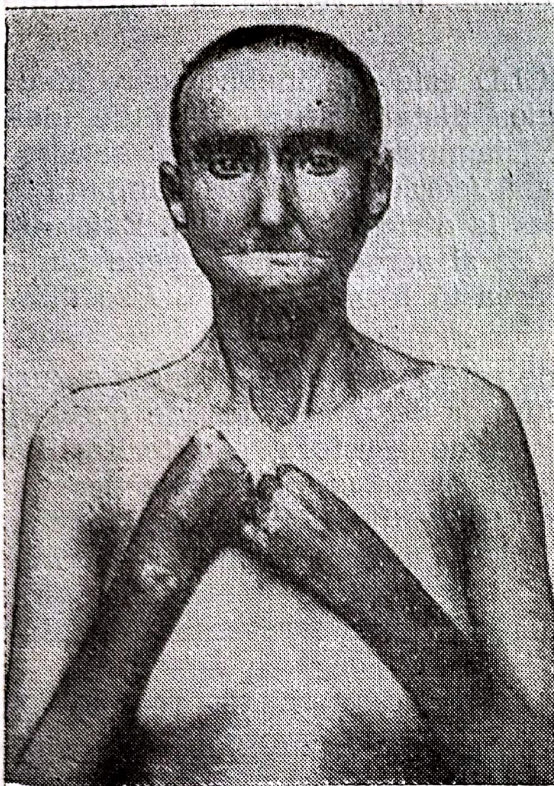


*Fig. 248.* — Aspect clinic sclerodermic

și Milcu, Nisimoto, Cornbleet). În aceste cazuri, existau semnele unei infecții sifilitice, sau un factor neurotrop cu sindrom cerebral, scleroză protuberanțială, hemiatrofie cu leziuni nervoase centrale de natură bacilară etc.

Sindromul Raynaud care premerge instalarea SCLD progresive, trebuie diferențiat de „boala Raynaud" produsă de crioaglutinine sau de boli infecțioase (sifilisul) sau de cauze profesionale (unelte ce produc vibrații puternice ca de ex. ciocanul pneumatic de perforare). Tranziția dintre sindromul Raynaud și SCLD progresivă este treptată, fiind condiționată de instalarea tot mai de durată a tulburărilor vasotrofice și apariția celor senzoriale. În această perioadă, poate apărea și un stadiu edematos pasager sau de durată. Concomitent apar artralgii și tumefieri articulare care duc la deformări, realizînd forme intricate cu poliartrita cronică reumatoidă (forma de debut artritico-reumatismal al SCLD progresive). În această perioadă consistența pielii crește treptat, ea devine rigidă, procesul debutînd la vîrful extremităților (degetele), unde manifestările morbide totdeauna sînt mai exprimate. Acest mod de debut deosebește SCLD progresivă de scleromixedemul Arndt-Gottron, în care rigiditatea articulară nu este prezentă, spre deosebire de SCLD progresivă, în care degetele se fixează cu timpul în semianchiloză în semiflexiune.

Stadiul următor este de sclero-atrofie : contururile osoase devin mai proeminente iar bolnavul se emaciază treptat. Sclerodactilia pe parcursul întregului proces morbid, rămîne simptomul cel mai exprimat, în care partea distală a degetelor suferă un proces marcat de sclero-atrofie cu resorbția parțială a ultimei falange. La vîrful degetelor apar ulcerații spontane sau post-traumatice cu evoluție torpidă, care prin vindecare produc cicatrici stelate tipice. Uneori întregul proces se oprește la nivelul degetelor, mîinilor și eventual al antebrațelor realizînd așa-numita „acroscleroză" (Sellei).

În cadrul procesului de scleroză, obrajii suferă o transformare caracteristică, cu limitarea mișcărilor mimicii („masca" sclerodermică) și ștergerea cutelor, nasul subțiat și fixat pe os, microstomie cu microcheilie, anturată de șanțuri radiare, proeminarea dinților, subțierea pavilioanelor auriculare, micșorarea lobului urechii, teleangiectazii pe pomeți.

Localizarea pe acre este deosebit de caracteristică, trunchiul fiind afectat numai în formele grave.

În afară de modificările descrise, apar și tulburări pigmentare sub forma de pete acrome sau hiperpigmentare, uneori chiar o melanodermie de tip addisonian, fenomen care trebuieşte reţinut în cadrul diagnosticului diferenţial.

Afectarea anexelor cutanate este prezentă prin leziunile unghiale deja descrise, cele pilare fiind caracterizate prin căderea difuză a firelor care devin uscate și casante iar pielea capului devine plină de scuame. Rareori apare o alopecie difuză totală.

În cadrul sclerodermiei generalizate (scleroza sistemică progresivă) a fost recunoscută existenţa anticorpilor anti muşchi neted, anticorpilor antimitocondriali și antinucleari (Spencer și Winkelman, 1971) de tipul „pătat“ sau nucleolat (vezi lupusul eritematos), cazuri care probabil se suprapun sindromului Sharp. Colagenul în sclerodermie are o structură fizico-chimică normală demonstrînd că nu este vorba de modificări biochimice ci de o neofibrilogeneză excesivă exprimată și prin creșterea relativă a glicozaminoglicanilor acizi prin urină (Hardy — 1971).

Biomicroscopia conjunctivală, atestînd starea microcirculației demonstrează rigiditatea arteriolelor și venulelor conjunctivei bulbare în unele cazuri cu agregate de hematii sau de aspecte de microinfarcte (ramuri uscate de copac). Această examinare este de o importanță deosebită pentru stabilirea diagnosticului diferențial cu acrocianoza unde se remarcă bogăția cu arteriole și venule turgescente.

Aspectele amintite trebuie diferențiate de cele ale arteriolitei diabetice și capilaropatiei din diabet prin probele corespunzătoare.

Studiul cariotipului, cercetare deschisă prin observațiile lui Khoudrocharian (1967) și continuate de Emerit, și Housset (1977) au demonstrat modificări importante și frecvent observate ale cromozomilor. Cercetarea se efectuează pe culturi de limfocite în metafază surprinse prin șocul hipotonic și colorate cu May Grünwald unde se constată în 25% din mitoze anomalii cromozomiale : fracturi telo- și centromelice, endoreduplicațiuni solective, fragmente acentrice, aspecte dicentrice sau în inele, celule poliploidice, prezente frecvent și în fenomenul Reynauld cu care debutează sclerodermia. O astfel de proporție ridicată de anomalii (Merlau și Benoit — 1975) nu poate fi interpretată ca un fenomen întîmplător deși nici una din aceste anomalii nu poate fi considerată specifică și pentru sclerodermie. În cercetările noastre efectuate și nepublicate (cu dr. C. Stroilă) stimularea limfoblastică în culturi cu ser propriu de la bolnavi au dus la inhibiția mitozelor. Culturile efectuate cu limfocite spălate în soluția Hauks, situația s-a inversat; limfocitele și-au recăpătat capacitatea mitogenă răspunzînd cu proliferare normală față de mitogeni (fitohemaglutinină sau concavanalină A) ceea ce pentru noi înseamnă că în plasma bolnavilor cu sclerodermie progresivă există un factor inhibitor asupra mitozelor probabil incriminabil și pentru observațiile cromozomiale citate.

Pentru identificarea modificărilor arteriolare biopsia pulpei digitale recomandată mai nou ca o investigație patogenică de detaliu, fără nici un risc, pune în evidență alterații morfologice constante caracterizate prin existența unei forme acelulare situate în tunica medie și subintimală, unde celulele musculare dispar fiind înlocuite de o substanță amorfă fără caracteristicile tinctoriale ale fibrinoidului, în schimb cu

afinitate față de colorația cu Safran. Această zonă acelulară predomină în partea internă a tunicii musculare și la nivelul stratului subintimal.

Aceste leziuni sînt predominante la nivelul arteriolelor preglomice (aparatul neuro-veno-arterial — Suquet-Hoyer) și sînt absente la nivelul venulelor postglomice și dermice. Leziunile vasculare cutanate amintite se regăsesc și la nivelul peretelui intestinului subțire (miocitele din muscularis mucosae). Interpretarea lor este foarte delicată putînd fi produse fie printr-o atingere primitivă a fibrei vasculare netede, fie o afectare secundară datorită impregnării unor substanțe cu caracter anticorpal.

## ALTERAȚIILE VISCERALE

Alterațiile extrategumentare determină în mare parte gravitatea afecțiunii. Ele coexistă în mod variabil, uneori chiar preced prin debut pe cele tegumentare.

*Tubul digestiv* este afectat preponderent în partea sa superioară. Cavitatea bucală prezintă în afară de subțierea buzelor și micșorarea prin retracție a orificiului bucal, o paloare difuză a întregii mucoase, cu atrofia gingiilor și retracția lor, proces care avansează concomitent cu resorbția alveolei osoase și căderea dinților, realizînd un aspect de paradentoză. Limba devine scleroasă, se micșorează și se depapilează. Scăderea secreției salivare duce la uscarea mucoasei, provocînd stări analoage sau chiar intricate cu sindromul Gougerot-Sjögren.

Esofagul prezintă după Puissant cea mai frecventă determinare viscerală a afecțiunii, tradusă clinic prin disfagie „glob retrosternal", acompaniată de regurgitări și piroze, dar modificările pot evolua și fără simptome subiective, respectiv o „surpriză radiologică". Semnele obiective esențiale constau în diminuarea peristaltismului, pînă la dispariția sa completă, esofagul devenind rigid („în tub de sticlă"). Modificările sînt mai accentuate în 1/3 inferioară a organului și pot fi vizualizate numai prin *pastă baritată* administrată în clinostatism sau prin esofago-manometrie (Căpușan și colab.). Radiologic, se mai pot distinge semnele unei hernii hiatale, respectiv stenoze surmontate de dilatări retrograde. Histopatologic se constată îngroșarea peretelui, apariția de mici ulcerații, scleroza muscularei și uneori fenomene inflamatorii.

Stomacul prezintă foarte des o aclorhidrie cu reducerea volumului secreției, uneori semnele unui ulcer, fără particularități deosebite. Fibroscleroza submucoasei și muscularei este și la acest nivel prezentă. Intestinul poate fi afectat la diverse segmente : atingerea jejuno-ileonului duce frecvent la malabsorbție, motiv esențial al denutriției progresive a bolnavilor. Rareori apare un sindrom de subocluzie. Imaginile radiologice sînt nespecifice : diverticuli de colon, reducerea peristaltismului, diminuarea haustrației etc.

Ficatul prezintă o participare inegală. Tuffanelli și Winkelmann n-au putut identifica alterații certe decît numai la 9 din 727 cazuri studiate, în timp ce Korting susține participarea lui dovedită prin frecvența mare a teleangiectaziilor.

*Aparatul respirator*. Afectarea acestui aparat a fost semnalată încă din 1891 de către Finlay dar primul studiu radiologic îi aparţine lui Murphy (1941) iar prima descriere anatomică detaliată a leziunilor a fost dată de Getzowa (1945). Modificările esenţiale sînt cele de fibroscleroză difuză localizată mai ales subpleural şi însoţită de îngroşarea pleurelor. Histologic se relevă o fibroză densă şi difuză, cu îngroşarea septelor interalveolare, îngustarea capilarelor şi hiperplazia colagenului. Clinic, afectarea pulmonară poate rămîne multă vreme asimptomatică, fiind evidenţiabilă numai radiologic. Uneori însă poate provoca o simptomatologie majoră cu o dispnee progresivă, cu cianoză exprimată la efort, îmbrăcînd aspectul clinic al cordului pulmonar cronic. Insuficienţa ventilatorie restrictivă şi reducerea capacităţii de difuziune a gazelor sînt constante şi progresive.

*Silicosclerodermia* face parte din sindroamele de colagenoză asociată silicozei, dintre care cea mai frecventă se pare că e cea de silicoză şi poliartrită reumatoidă, realizînd sindromul Colinet-Caplan. Tot acestui cadru îi aparţine silicosclerodermia, precum şi cazurile sporadice de asociere cu periarterita nodoasă, cu lupusul eritematos sistemic sau cu sindromul Hamann-Rich.

Frecvenţa cazurilor de sclerodermie şi silicoză este variabil apreciată. După Erasmus ar fi de circa 1 sclerodermie la 4 000 de cazuri de silicoză, statistica noastră este însă diferită, proporţia fiind de 2—3%. Ca trăsături particulare pentru această asociere morbidă se constată frecvenţa crescută şi intensitatea neobişnuită a modificărilor respiratorii cu fibroză pulmonară avansată, denutriţie rapidă şi evoluţia rapidă spre exitus, produs de un infarct miocardic. În cadrul modificărilor pulmonare pot apărea toate aspectele radiologice caracteristice pentru SCLD : scleroza chistică (bronşiectazică) în „faguri de miere", sau scleroza pulmonară compactă, asociate cu alteraţiile fibro-nodulare tipice silicozei.

*Sclerodermia paraneoplazică:* s-au descris mai multe cazuri de asociere cu un neoplasm bronhopulmonar, fără a se recunoaşte o frecvenţă semnificativă. Neoplasmul este de tip alveolar, formă dealtfel rar observată.

*Cardiopatia sclerodermică* se prezintă, în general, sub trei aspecte : insuficienţa cardiacă prin miocardită, pericardita şi cordul pulmonar cronic. Frecvenţa afectării cardiace în SCLD este aproape identică cu cea a participării digestive. ECG este modificată aproape în fiecare caz, prezentînd semne minore ca unda P bifidă, microvoltaj etc. Miocardopatia este regăsită cel mai frecvent, avînd o evoluţie progresivă ca şi întreaga evoluţie a acestei boli de sistem. Ea se însoţeşte de tulburări de ritm, dureri precordiale necaracteristice şi semne de stază ca cianoza, edemele şi hepatomegalia de stază. Afectarea cardiacă este rezistentă la tratamentele uzuale cardiotonice şi constituie una din cauzele frecvente de deces. Anatomo-patologic se observă acelaşi proces de fibroză interstiţială. Pericardita rar se traduce prin semne clinice, deşi este frecvent observată la autopsie. Cordul pulmonar sclerodermic, nu are caracteristici particulare.

*Leziunile vasculare* ating preferenţial arterele de calibru mic, mai ales cele terminale (degete, acre), dar sînt evidenţiate şi în viscere.

Microangiopatia din SCLD se caracterizează prin îngustarea lumenului și o fibroză progresivă a peretelui vascular. Cu toată probabilitatea ele debutează odată cu apariția sindromului Raynaud (Pitea-Căpușan) și se însoțește de modificări ale pragului de excitabilitate a receptorilor vasculari. Pletismografic se constată micșorarea pînă la dispariție a undelor arteriolare și lipsa reflexului termic vasoconstrictiv la rece.

*Afectarea renală* se manifestă mai ales printr-o albuminurie izolată pe care Tuffanelli și Winkelmann au găsit-o la 100 din cei 727 de cazuri studiate. Semnele renale apar într-un stadiu avansat al maladiei, anunțînd apropierea deznodămîntului letal. Ele constau dintr-o proteinurie cu hematurie discretă, azotemie progresivă și o hipertensiune arterială inconstantă. Leziunile tisulare sînt apropiate de cele observate în nefrangioscleroza malignă. Rareori, insuficiența renală îmbracă o alură acută, datorită necrozei ischemice a cortexului renal.

*Sistemul osteo-articular.* Osteoporoza se observă foarte frecvent, afectînd extremitățile și cu deosebire scheletul ultimelor falange. În rare cazuri, ea poate fi difuză, ceea ce a dat naștere unor teorii etiopatogenetice cu privire la rolul prezumptiv al paratiroidelor în declanșarea procesului de scleroză.

Afectarea articulară este deosebit de frecventă și precoce, motiv pentru care multe cazuri sînt confundate la început, cu poliartrita cronic reumatoidă, deși deformațiile articulare tipice sînt rareori prezente în SCLD.

Participarea musculaturii în procesul de SCLD este constantă. Ea se traduce prin simptome funcționale nespecifice de mialgii și slăbirea în forță iar obiectiv printr-o mioscleroză, care constituie fondul histologic al alterațiilor.

În afară de modificările sus-amintite, e de subliniat faptul că SCLD sistemică poate afecta orice organ, dat fiind caracterul ubicuitar al țesutului conjunctiv. S-au descris astfel leziuni ale vezicii urinare, ale prostatei, uterului, cît și ale sistemului nervos. În privința modificărilor nervoase, amintim că Stava și Stein au observat la 45% din cazuri, modificări ale EEG, fără a se putea descrie vreo configurație specifică. Jablonska insistă asupra prelungirii cronaxiei senzoriale, ca un simptom primordial în diagnosticul diferențial.

*Aspecte clinice particulare :* primul și cel mai frecvent este debutul de tip artritico-reumatic cu semne foarte asemănătoare celor din poliartrita cronică reumatoidă, motiv ce poate crea confuzii. Alte posibilități sînt realizate prin debutul pulmonar sau digestiv-esofagian. S-a atras atenția asupra debutului cu teleangiectazii faciale, cu deosebire la femei tinere. Teleangiectaziile fac parte, dealtfel, din sindromul descris de Winterbauer sub denumirea de sindrom CRST cuprinzînd calcinoza interstițială, sindromul Raynaud, sclerodactilia și teleangiectaziile. După părerea noastră și a altora, acest sindrom CRST nu este decît o variantă a sindromului Thibierge-Weissenbach, caracterizat prin sclerodermie asociată cu calcinoza subcutanată.

*Sclerodermul* Buschke și sclerodermia edematoasă descrisă de Hardy pot fi considerate ca un singur sindrom, diferențe dintre ele așa cum a arătat Touraine și a subliniat Degos, fiind de ordinul nuanțelor. Observate la adulți sau la copii. (cu deosebire de sex feminin), cazurile debutează, de obicei, la cîteva zile după un proces infecțios general (scarlatină, gripă) printr-un infiltrat dur și difuz situat la nivelul cefei, de unde se extinde la față, gît, torace și apoi la membrele superioare, fără a cuprinde acrele, fenomen atît de caracteristic pentru SCLD progresivă. Leziunea cutanată se caracterizează printr-o infiltrație difuză, dură și omogenă a țesutului subcutanat și a dermului, fără modificări epidermice. Infiltratul edematos-dur, conferă pielii o consistență rigidă, fața devine tumefiată, fixă, rigidă, mișcările articulare îngreunate. Evoluția e apiretică cu tendință spontană spre regresiune, uneori cu sechele regionale sau recidive. Histologic, se observă o puternică infiltrație mucinoasă a pielii.

*Sclerodermul sau scleremul nou-născuților,* apare în primele două luni după naștere sub forma unei indurații subcutanate, care debutează de obicei la membrele inferioare, de unde se extinde, putîndu-se generaliza.

Pielea devine liliachie, de consistență cirotică, uneori de aspect echimotic. Evoluția, de obicei, este fatală în 5—10 zile în stare de hipotermie. Se interpretează ca o boală infecțioasă.

*Scleredemul genito-suprapubian* este limitat în extindere, apare la vîrsta de 1—4 luni și e consecința probabilă a unei infecții acute microbiene. Are tendința spontană spre vindecare.

*Citosteatonecroza obstetricală* a nou-născuților apare sub forma unor noduli duri, limitați la zonele de traumatisme obstetricale, avînd o evoluție spre o regresiune spontană.

*Porfiria cutanată tardivă* poate debuta sau poate fi însoțită uneori prin placarde de tip sclerodermic localizate mai ales la față, gît și ceafă. Scleroze locale pot să apară și la indivizii neporfirinici, după injecții de hematoporfirină urmate de expuneri la soare. După unii, alterațiile colagenului din porfiria cutanată tardivă sînt atît de exprimate, încît porfiria de acest tip poate fi cuprinsă între bolile de colagen. Cu toate acestea, cazurile de asociere porfirie-sclerodermie (circumscrisă) sînt rar observate.

*Acrodermatita cronică atrofiantă* (boala Pick-Herxheimer) poate debuta sau poate fi însoțită de placarde sclerodermice circumscrise, fie sub forma „ghetrei sclerodermice" descrisă de Pautrier sau a bandeletei sclerodermice cubitale. Prezența procesului dermo-atrofiant tipic la genunchi, gambe, antebrațe, coate, ușurează însă diagnosticul diferențial.

*Lichenul scleros și atrofic* se diferențiază de SCLD circumscrisă prin faptul că se prezintă cu dopuri keratozice foliculare caracteristice și lipsește inelul liliachiu periferic.

*Hemiatrofia facială Romberg* pune probleme de diagnostic diferențial față de placardele sclero-atrofice localizate la nivelul feței. Deosebirile constau pe limitarea mediană a procesului morbid în hemiatrofie

și prin caracterul primitiv al atrofiei, care în boala lui Romberg interesează mai ales hipodermul, mușchii și chiar oasele.

*Sclerozele postinflamatorii* (hipodermite difuze sau nodulare) după procese varicoase, de vascularită alergică sau paniculită, apar cu predilecție pe extremitățile inferioare, mai rar pe cele superioare excepțional pe trunchi și sînt precedate sau însoțite de manifestări inflamatorii acute sau subacute.

*Dermatomiozita cronică* se deosebește de SCLD sistemică prin topografia afectării care interesează mai ales musculatura scheletică a membrelor de la nivelul centurii scapulare sau pelviene. Tegumentele sînt afectate mai puțin decît în SCLD, cu aspecte poikilodermice („piele pestriță"), scleroză hipodermică, mialgii, mioatrofie progresivă cu scleroză și depuneri calcare. Valoarea ridicată a transaminazelor și electromiogramelor, precum și creșterea eliminării creatinei, aduc argumente decisive de diagnostic diferențial

*Poliartrita cronică reumatoidă* prezintă unele trăsături comune cu SCLD progresivă, ceea ce ridică probleme importante de diagnostic diferențial, cu atît mai mult cu cît, în faza de debut diferențierea poate fi extrem de dificilă. Se descriu chiar cazuri intricate. Dar în SCLD indurația tegumentară depășește vecinătatea articulațiilor, apar modificări tipice și la nivelul feții, boala Raynaud precede scleroza. Nu este însă mai puțin adevărat că în SCLD există frecvente modificări articulare, care se suprapun celor de poliartrită cr. reumatoidă, cu tumefieri articulare, deformări digitale, nodozități periauriculare etc.

*Sindromul Werner*, caracterizat prin debut din copilărie, deseori observat familial, se manifestă prin nanism, fizionomie senilă, extremități gracile, deformarea mîinilor și picioarelor, cu eventuale proliferări veruciforme și ulcerații cronice post-traumatice, cataractă în decada a doua de viață și modificări cutanate de tip scleros sau atrofic. Poate crea dificultăți de diagnostic.

Lista stărilor sclerodermiforme mai cuprinse ca stări morbide deosebit de rar observate: progeria, scleromixedemul Arndt-Gottron și altele. Numărul mare de tablouri clinice și varietatea manifestărilor însoțite de scleroză, permit concluzia că scleroza cutanată care constituie numitorul comun al acestor stări morbide, de fapt e o banală reacție a țesutului conjunctiv, provocată de diverse stări ce produc un drenaj nutritiv tisular ce reduce metabolismul celular, creînd stări de hipoxemie locală cu schimburi nutritive reduse.

## PROGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL SCLERODERMIILOR

*Prognosticul* e favorabil în sclerodermiile circumscrise cu excepția formelor scleroatrofiante situate pe membre. În sclerodermia sistemică e rezervat, iar în formele difuze rapid evolutive este negativ.

### SCLERODERMII GENERALIZATE

Sclerodermul are în general o evoluție benignă cu regresiune totală în cîteva luni, cu eventuale sechele de „celulită reduxativă".

*Sclerodermia difuză* galopantă sau „malignă" are o evoluție letală în maximum 2 ani.

*Scleroza sistemică* progresivă se caracterizează printr-o evoluție *lent-progresivă.*

Prognosticul funcțional este negativ mai ales la mîini, unde apar mutilări ale vîrfului degetelor, fixarea lor în semiflexiune cu redoare articulară, afectarea cavității bucale (microstomie, paradontoză), a esofagului (achalazie) care accentuează slăbirea progresivă, în care intervine mai ales enteropatia cu deficit de resorbție prin atrofia epiteliului intestinal.

Cardiopatia sclerodermică intervine hotărîtor în prognostic.

Din analizele de laborator ca elemente de prognostic se pot reține : V.S.H. accelerat (Tuffanelli și Winkelman ; Clark), scăderea funcțiunilor Cs și Cq ale complementului (R. Touraine) ; alungirea cronaxiei senzitive (Jablonska, 1957).

Durata de viață e în funcție de atingerile viscerale : fibroza pulmonară este lentă, în schimb enteropatia cu malabsorbție are un prognostic mai rezervat. Pareza peristaltică poate duce la ocluzia intestinală. Afectarea renală e de semnificație gravă (hipertensiune malignă) anunțînd o evoluție rapidă spre exitus. Toate aceste modificări pot fi mai grave decît cele cutaneo-osoase, ultimele putînd fi chiar absente, cu realizarea „sclerozei sistemice fără sclerodermie" (Rodnan și Fennell, 1962).

Supraviețuirea e de 50—70% după 5 ani de la debut și de 30—50% după 10 ani (Tuffanelli și Winkelmann, 1961 ; Bennett, 1971). Cauza imediată a decesului în 50% e insuficiența renală (Rodnan, 1972) cu hipertensiune și insuficiență cardiacă. Alte cauze pot fi : malabsorbție cu cașexie, cancer pulmonar de tip alveolar, cancer esofagian sau gastric.

Evoluția e mai severă la bărbați decît la femei.

## FORMELE LOCALIZATE

Formele localizate la o extremitate, prin atingerea musculaturii și retracție tendinoasă au un prognostic funcțional rezervat, cu stabilizare în stadiul sclero-atrofic.

Formele în „picătură", în placarde se stabilizează în stadiul atrofic în 2—5 ani.

Forma de sclerodermie în plăci și placarde multiple are un prognostic „quo ad vitam" mai rezervat, putînd antrena și modificări viscerale.

Sclerodermia nu împiedică graviditatea, care nu agravează evoluția bolii.

## TRATAMENTUL

E de o eficiență relativă.

În *sclerodermia progresivă* vasodilatatoarele au o eficiență relativă (nicotinat de xantină, vitamina PP etc.). Asupra sindromului Raynaud, Degos recomandă rezerpina intravenos în doze crescînd de la 0,5—2,5 mg, sub forma diluată.

Griseofulvina poate avea efecte asupra fenomenului Raynaud (500 mg — 1 000 mg) administrată timp de mai multe luni, dar în experiența noastră ele s-au dovedit moderate (Căpușan).

Hormonii progestativi (progesteronă, medroxiprogesteronă) în doze medii (1 tabletă — 2 tablete/zi) administrați conform ritmului biologic (în jumătatea a doua a perioadei dintre cicluri și suspendarea cu 1—2 zile înainte de data estimată a ciclului) poate redresa hiperfoliculinemia atît de des observată.

La accident poate apărea o metropatie hemoragică prompt influențabilă cu testosteronă.

Băile naturale sulfuroase (Herculane, Govora, Pucioasa, Harghita) au efecte evidente, cu condiția unui tratament îndelungat. La bolnavii noștri de cîțiva ani, la sugestia conf. Malvássy recomandăm băi domiciliare (în vană) cu soluție sulfuroasă Ulemingsax 100 ml pentru o baie.

Partea activă e hidrogenul sulfurat, efectele sînt mai mult decît bune, cu condiția unui tratament prelungit.

*Cortizonicele* în doze medii corespunzător cantității de 20—30 mg prednison pe zi cu scădere treptată și menținută la 10—15 mg timp de 2—3 luni au efecte favorabile nete. Dezavantajul constă în accidentele gastrice (gastrită, ulcer cortizonic), osoase prin agravarea osteoporozei, circulatorii (în special hipertensiunea e agravată). Noi preferăm dexametazona (superprednol în doze de 2—3 mg pe zi și scădere lentă) cu suplimentare de ACTH.

Imunopresoarele de tipul azatioprinei (Imuran) sînt indicate numai în caz de nefropatie.

Antireumaticele (acid acetilsalicilic, fenilbutazonicele etc.) sînt eficiente în puseurile articulare.

Malabsorbția e favorabil influențată de preparate de enzime digestive (triferment, festal, cotazym etc.).

Intervențiile chirurgicale pe simpatic (ganglionul stelat) mult recomandate pe vremuri de Leriche și reluate la noi de prof. Brinjen și Anghelescu au efecte evidente în sindromul Raynauld dar cu mult mai în timp în sclerodermie.

În ultima vreme, ținînd seama de proporția ridicată a femeilor, experimentăm în clinică cu succes un tratament bitumoral cu medroxiprogesteronă (sau produse similare) (10 mg/zi) în perioada premenstruală și testosteron (metiltestosteron tablete) în doze mici (10 mg/zi) timp de 5 zile, în perioada postmenstruală. Această atitudine terapeutică se bazează și pe modelele experimentale elaborate de noi (vezi tabelul nr. 4).

La acestea se adaugă și băile sulfuroase cu un efect evident.

*Sclerodermia circumscrisă* beneficiază de tratamentul cu griseofulvină introdus pentru prima oară de noi fiind, prioritate medicală în 1966 * în doze moderate (4—6 tb. pe zi de 125 mg produs), prelungit timp de 6—12 luni cu efecte foarte evidente și cu eventuale leziuni atrofice.

---

* La griséofulvine dans le traitement de la sclerodermie circonscrite. Dermatologie 132:337—342 (Prof. I. Căpușan și colab.).

Acest tratament nu influențează osteoporoza subiacentă leziunilor de la nivelul craniului.

Rezultatele noastre au fost confirmate de autorii italieni pe un număr mult mai mare de cazuri și de alți autori români (prof. Vulcan P.) și străini (Degos).

De același tratament beneficiază și sclerodermul.

Sclerodermia paraneoplazică (cancerul alveolar pulmonar, cancer esofagian și gastric) ; se semnalează după exereza chirurgicală (în caz de situație abordabilă) dar prognosticul este dictat în primul rînd de evoluția neoplasmului.

## LUPUSUL ERITEMATOS

*Istoric :* primele încercări în identificarea unui sindrom care corespunde conceptului actual de lupus eritematos (l.e.), datează din 1828 cînd Biett descrie tabloul clinic „Dartre rongéante qui détruit en surface" urmat de Cazenave (1851) care a folosit pentru prima dată termenul de lupus eritematos, în intenția de a-l deosebi de lupusul tuberculos (vulgar) ambele boli distrugînd cu predilecție fața ca „mușcătura de lup". Kaposi (1869—72) a izolat cele două forme de l.e. : cea cronică și cea „acută diseminată", cu mențiunea că forma cronică e mult mai frecventă. Besnier (1880) atrage atenția asupra participării renale și cardiace, iar Jadassohn (1904) semnalează posibilitatea de trecere de la formele cronice spre cele acute, trasînd astfel ipoteza unicității, fapt care de atunci este menținut în discuție (Veiel). Cercetările imunologice din ultimul timp au lărgit foarte mult sfera cunoștințelor, iar medicația a realizat de asemenea importante progrese.

*Definiție :* l.e. este încadrat și în prezent în bolile de colagen, întrucît majoritatea secvențelor patologice au loc în țesutul conjunctiv (derm, vase, viscere). Maladia e un prototip pentru bolile de autoagresiune în care, factori plasmatici și celulari cîștigă valențe patologice, ce induc variate conflicte autoimune. Afecțiunea face parte din inflamații, dar evoluția nu are loc prin „restitutio ad integrum" ci prin scleroatrofie conjunctivă și atrofie epitelială, cu reducerea calităților funcționale ale organului sau organelor lezate. Formele cronice cu deosebire cele cu determinări cutanate, fără participare umorală sau viscerală difuză, au o evoluție benignă, producînd numai desfigurări ale feții. Formele „subacute" și „acute" au alura unei boli subfebrile sau febrile, cu evoluție ondulantă, în care manifestările cutanate secondează pe cele viscerale și mai ales pe cele imune, ultimele de importanță primordială.

E de reținut că formele localizat-cutanate pot prezenta pe parcurs semne de visceralizare, după cum reiese din statistici ample (Colțoiu), circa 10% din bolnavi prezentînd această posibilitate clinică, iar din punctul de vedere al reacțiilor imune, proporția se ridică la valori și mai mari.

În acest sens, merită a fi relevat testul de „lupus-band", reacție histo-imunologică care pune în evidență precipitate de imunoglobuline și complement (complexe imune) la nivelul joncțiunii epidermo-dermice,

care e pozitiv chiar în pielea normală a bolnavilor de l.e. acut sau subacut și prezent numai în leziunile cutanate de l.e. cronic-localizat (Burnham).

Fenomenul nu e corelat cu titrul AAN și e puțin influențat de tratamentul cu cortizonice. El nu este strict specific, întrucît a fost observat și în pielea din acneea rozacee, în sclerodermie, sindr. Sjögren, myastenia gravis cît și în porfirii.

Examenul electronomicroscopic artă în l.e.s. atît în pielea afectată cît și neafectată, depuneri de proteine la nivel de joncțiune dermoepidermică (de către partea dermică), asemănătoare cu depunerile din leziunile capilarelor glomerulare de tip „wire loop" (Rowell).

Interrelațiile endocrino-imune au un rol patogenetic deosebit, întrucît hiperfoliculinia (prezentă aproape în toate cazurile de l.e. acut sau subacut la femei) joacă cu certitudine un rol de promovare în declanșarea proceselor de natură imună, precum și în întreținerea lor, ca și în alte colagenoze difuze (cu excepția periarteritei nodoase).

Datorită efectului stimulator al configurației hormonale sus-amintite, l.e. este mult mai frecvent observat la femei decît la bărbați. Proporția pe statistici mari e de 6 femei la 4 bărbați în formele cronice și de 9/1 în formele febrile.

Vîrsta de debut în majoritatea cazurilor e de adult tînăr (90%), dar se cunosc cazuri cu debut în frageda copilărie ca și în senescență (Dimitriu).

*Clasificări*

Reproducem după Colțoiu (x) și Geavlete (x) unele clasificări propuse mai recent :

I. *Duperrat* distinge :

*Grupa 1 :* l.e. cronic cutanat localizat (de obicei la față), cu 2 forme: l.e. fix sau discoid (staționar sau foarte lent evolutiv) și forma de lupus centrifug (cu extindere mai rapidă și cu manifestări inflamatorii mai accentuate).

*Grupa 2 :* l.e. cronic cutanat cu leziuni pe multiple regiuni tegumentare.

*Grupa 3 :* l.e. diseminat subacut (subfebrilități, VSH crescut) cu leziuni cutanate diseminate și participare imună și generală discretă.

*Grupa 4 :* l.e. diseminat acut (sistemic) cu alura unei boli febrile acute recidivante, leziuni cutanate diseminate dar mai puțin specifice și o participare acutoimună importantă.

II. *Dubois* acceptă o clasificare aproximativ identică, dar introduce în fiecare grupă, forme fără modificări sistemice și cu modificări sistemice :

1. L.e. discoid fix :

a. fără manifestări sistemice (clinice sau biologice) ;

b. cu manifestări sistemice subiective (artralgii, oboseală) sau alte obiective, clinice sau biologice.

2. L.e. discoid generalizat (diseminat-cutanat) :

a. fără manifestări clinice sau biologice ;

b. cu manifestări sistemice (clinice și biologice)

3. L.e. sistemic :

a. forma fulminantă (mortală pînă la apariția corticoterapiei) ;

b. în puseu acut (hiperpiretic) cu prezența tuturor semnelor biologice ;

c. cu evoluție subacută dar cu semne sistemice și biologice minime și cu evoluție favorabilă ;

d. cronic, cu evoluție prelungită ;

e. diverse sindroame de „graniță” ca artrita reumatoidă plus celule LE sau hepatita lupoidă.

III. *Haserick* propune în 1967 o nouă clasificare care caută să asambleze și stările de latență, cu stigmate biologice :

*Grupa 1 :* corespunde *„diatezei lupice“* în care bolnavii nu prezintă modificări cutanate sau viscerale, dar în care unele date de laborator sau anamnestice pozitive sugerează posibilitatea unei boli lupice :

a. Teste de laborator : celule LE, factori antinucleari cu titrul de peste 1/80, reacții false de sifilis (floculare), testul Coombs pozitiv, hipergamaglobulinemia, VSH accelerată, anemii fără cauze aparente, test Latex pozitiv etc.

b. Anamneza decelează în antecedente pleurezii, fotosensibilitate, purpură, anemie hemolitică, reumatism poliarticular sau artrite sau chiar l.e. în familie. Ar corespunde unei „stări predispozante“.

*Grupa 2 :* l.e. cutanat fără participare sistemică, avînd 3 tipuri :

*Tipul A* (formă atipică) cu plăci congestive proeminente unice sau multiple, lipsite de descuamație, iar histologic fără degenerescența hidropică a celulelor din stratul bazal al epidermului. Corespunde „infiltratului limfocitar benign” (Jessner-Kanoff) și unor forme de fotodermatoză cronică polimorfă ;

*Tipul B :* l.e. discoid tipic inclusiv forma profundă și buloasă ;

*Tipul C :* forma eritematoasă.

*Grupa 3 :* l.e. cu participare sistemică umorală și viscerală, cu leziuni cutanate specifice fie (a) cu plăci discoide cutanate localizate sau răspîndite pe mai multe regiuni de piele și (b) cu plăci eritematoase (discrete, moderat congestive pînă la o congestie severă cu edem local).

*Grupa 4 :* l.e. sistemic, fără leziuni cutanate specifice, bolnavii prezentînd următoarele posibilități de manifestare :

*a)* cutanat : fotosensibilitate, urticarie, alopecie, vascularită, purpură (trombopenică-idiopatică) ;

*b)* anemie, leucopenie, trombocitopenie, disproteinemie;

*c)* neuropsihice : epilepsie, polinevrită, modificări de caracter ;

*d)* gastrointestinale : colită ulceroasă, hepatită lupoidă ;

*e)* locomotorii (musculoarticulare) artrite unice sau multiple, astenie musculară exprimată ;

*f)* renale (glomerulonefrită acută sau cronică);

*g)* pleuropulmonare ;

*h)* colagenoze mixte (sclerodermie cu cel. LE, dermatomiozită cu cel. LE) ;

*i)* cardiovasculare ;

*j)* senzoriale (oculare, acustice) ;

*k)* endocrine și alte manifestări.

Consiliul medical britanic a elaborat în 1961 un ghid orientativ de criterii pentru orientarea diagnosticului (Rowell) :

1. Criteriu obligator : VSH peste 20 mm la o oră ;

2. Criterii majore : erupţie cutanată compatibilă cu dg. de l.e.s., leucopenie sub 5000, prezenţa factorului LE ;

3. Criterii minore : artralgii sau efuziuni articulare, serozită sau poliserozită, febră peste 37,2° ondulantă, modificări retiniene, proteinurie.

Asociaţia americană de reumatologie (ARA) a propus în 1971 următoarele criterii preliminare de încadrarea unui caz în l.e.s., dintre care consideră ca necesară prezenţa *a cel puţin patru* elemente :

1. Eritem facial plat sau elevat, fie în „vespertilio" fie diseminat pe proeminenţele malare sau pe dosul nasului ;
2. Placard de lupus discoid cu eritem, hiperkeratoză şi atrofie cu orice localizare ;
3. Fenomen Raynaud ;
4. Alopecie difuză cu instalare şi evoluţie acută ;
5. Fotosensibilitate ;
6. Ulceraţii superficiale în gură sau în nas ;
7. Artrită deformantă interesînd una sau mai multe articulaţii periferice (dureri la mişcare, tumefieri, efuziuni) ;
8. Prezenţa cel. LE (la 2 examinări) ;
9. Teste serologice false pentru sifilis (teste de floculare);
10. Proteinurie de peste 3,5 g/zi ;
11. Cilindri urinari hematici, granuloşi sau tubulari ;
12. Pleurită şi/sau pericardită;
13. Psihoză şi/sau convulsii (prezente sau în anamneză) ; în absenţa azotemiei ;
14. Unul sau mai multe din următoarele elemente : anemie hemolitică, leucopenie sub 4000, trombocitopenie.

## ASPECTE CLINICE-CUTANATE

Manifestările cutanate ale l.e. cronic sînt descrise în mod clasic ca fiind compuse din trei elemente semiotice :

a. *Congestia* (eritemul), deseori cu o nuanţă violacee de stază postcapilară, mai manifestă la periferia plăcilor, în lupusul acut congestia e intensă şi mai inflamatorie. Uneori în acest teritoriu se observă şi teleangiactazii.

b. *Scuamele* care se produc printr-un proces de hiperkeratoză şi ca atare sînt foarte aderente, determinînd sîngerări la dezlipirea lor. Ele se disting şi prin faptul că pe faţa lor profundă se observă prelungiri filiforme scurte (ca nişte spini), corespunzătoare hiperkeratozei care se prelungeşte şi în orificiile foliculare.

c. *Atrofia,* care e primară (nefiind precedată de lipsuri de substanţă) şi care interesează primar dermul (l.e. fiind o colagenoză) şi secundar epidermul. În zona atrofică pot apărea leziuni de recidivă, eritematoscuamoase punctiforme sau mai mari, în plăci), care complică aspectul clinic clasic.

Cele trei semne cutanate, clasic sînt descrise ca apărînd concentric : la periferia plăcilor congestia, spre centru zona scuamoasă iar central zona atrofică. Forma cladică este însă foarte frecvent modificată prin predominanța unuia sau altuia din elementele semiotice descrise, fie prin recidivele din zona atrofică, deja descrise.

1. **L.e. cronic centrifug :** se prezintă ca o afecțiune pur cutanată, constituită **din plăci (mai mici) sau placarde (mai** mari) net delimitate, ușor proeminente, suprafața lor fiind congestivă cu o tentă violacee de stază. Localizarea lor electivă e pe față (unde poate realiza placardul de „vepertilio" (liliac cu aripile întinse, corpul corespunzînd nasului, aripile regiunilor malare), dar poate fi și pe pavilionul urechilor, gît, decolteu etc.) respectiv pe toate suprafețele expuse radiațiilor solare. Apariția unor leziuni palmare și de capilarite ectaziante periunghiale semnalează posibila virare spre sistematizare (fig. 249).

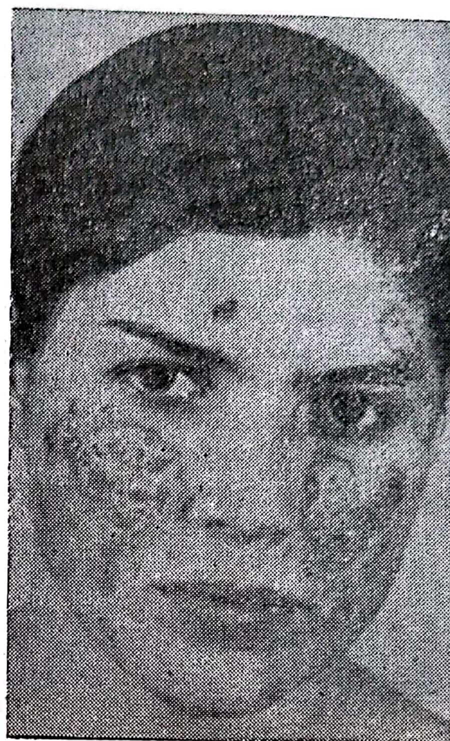


*Fig. 249.* — Aspect clinic dermatomiozită

L.e. cronic discoid prezintă puseuri de exacerbare primăvara și vara.

Cele trei componente semiotice ale plăcilor : eritem, scuame aderente și atrofie interstițială, pot predomina una față de cealaltă, determinînd variate forme clinice :

a. *Infiltratul limfocitar „benign"* (Jessner-Kanoff), caracterizat prin papule sau mici plăci eritematoase, lipsite de atrofie eventual cu o foarte discretă descuamație. Apariția sezonieră, dispoziția predilectă pe dosul nasului și regiunile malare, frunte, tîmple sînt elementele clinice care apropie acest sindrom de l.e. discoid, de care se apropie și histologic prin prezența unei discrete hiperkeratoze (care poate fi absentă) și se deosebește prin absența degenerescenței hidropice a stratului epidermic bazal. Prezența unui infiltrat limfocitar/perivascular (uneori discret) sau difuz în dermul subpapilar constituie încă o trăsătură comună cu l.e., ca și efectul terapeutic al antipaludicelor și al cremelor cu cortizonice fluorinate.

b. *L.e. tumid (Gougerot)* prezintă predominanța congestiei și a edemului dermic (superficial) care dau naștere la proeminarea „tumidă" a placardelor (care sînt elevate „în platou"), scuamele sînt discrete, atrofia lipsește, regresiunea e completă. În unele cazuri, această formă poate îmbrăca aspectul unor plăci în configurații bizare, semiciclice, în arabescuri etc. (fig. 250).

Regresiunea prin terapia actuală e completă dar recidivele sînt anuale.

c. *L.e. teleangiectazic* e mai rar observat, suprafața e discret atrofică și presărată de teleangiectazii, keratoza e discretă.



*Fig. 250.* — Aspect clinic dermatomiozită

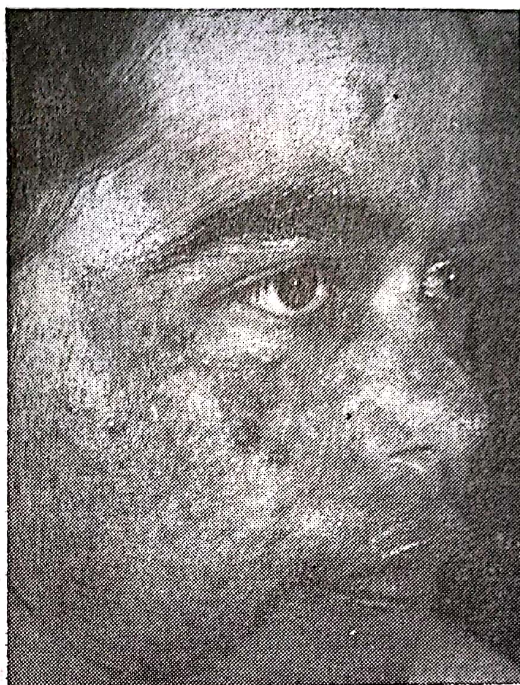


*Fig. 251.* — Aspect clinic dermatomiozită

d. *L.e. seboroid* localizat pe frunte, șanțurile nasogeniene, menton, perioral este o formă dificil de deosebit de eczematida seboreică și de psoriazisul cu leziuni seboroide (fig. 251).

e. *L.e. punctat (Veiel)* e constituit din leziuni papuloase cu centrul deprimat acoperit de scuame aderente, fiind cointeresată fața și eventual părțile descoperite.

f. *L.e. comedonian* este foarte rar observat și se caracterizează prin dopuri cornoase foliculare fără eritem care imită comedoanele din acnee dar aceste „pseudocomedoane" nu sînt constituite din sebum ci din mase cornoase. Dispoziția lor în vespertilio, evoluția sezonieră, aspectul histotologic pledează pentru un l.e. cronic (fig. 252).

g. *L.e. profund* realizează un aspect cu totul particular, descris de Kaposi și studiat mai recent de Irgang, în care sub placardele lupice se percep nodozități, care la examenul histologic se dovedesc a fi compuse din limfocite, la care se adaugă degenerescența prin rezorbție a celulelor grase din hipoderm. După rezorbția infiltratelor rămîn depresiuni atrofice adînci. Hipergamaglobulinemia poate fi ridicată imitînd aspectul imunologic al plasmocitomului.

Cel puțin 30% din cazurile de l.e. discoid au anomalii sanguine: VSH accelerat, leucopenie, anemie, trombocitopenie și FAN (factori antinucleari).

h. *L.e. ulcerat* apare predilect la nivelul pielii păroase a capului, însoțind placardele alopecice tipice.

**2. L.e. „fix"** se prezintă sub forma de plăci și/sau placarde predominante pe față, în care eritemul e redus la un chenar subțire periferic,



*Fig. 252.* — Aspect clinic dermato-miozită

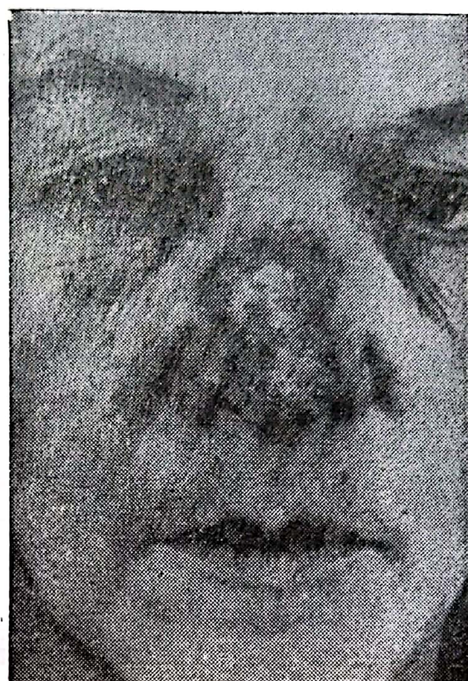


*Fig. 253.* — Aspect clinic dermato-miozită

iar partea cea mai mare a leziunii e constituită din teritorii hiperkeratozice cu scuame aderente, alternate cu mici zone de atrofie. Se caracterizează printr-o extindere periferică foarte lentă (fig. 253, fig. 254).

## ASPECTE PARTICULARE „REGIONALE" DE CONFIGURAŢIE CUTANATĂ

a. *Pielea păroasă a capului* e relativ frecvent cointeresată, îmbrăcînd un aspect particular de plăci sau de placarde alopecice şi atrofice, cu o margine eritematos-violacee relativ îngustă (1—2 mm), în care se pot distinge dopuri keratozice foliculare. În formele febrile de lupus, se observă mai ales o cădere masivă de păr, cu alopecie difuză.

În formele de l.e. profund, la nivelul zonelor de alopecie pot apărea ulceraţii persistente, influenţabile numai prin infiltraţii locale cu cortizonice.

b. *Mucoasa bucală* : marginea liberă a buzelor (cu predilecţie cea inferioară) e frecvent afectată. De cele mai multe ori cheilita lupică e asociată unui l.e. tipic, caz în care diagnosticul e relativ facil (fig. 255).



*Fig. 254.* — Aspect clinic dermato-miozită

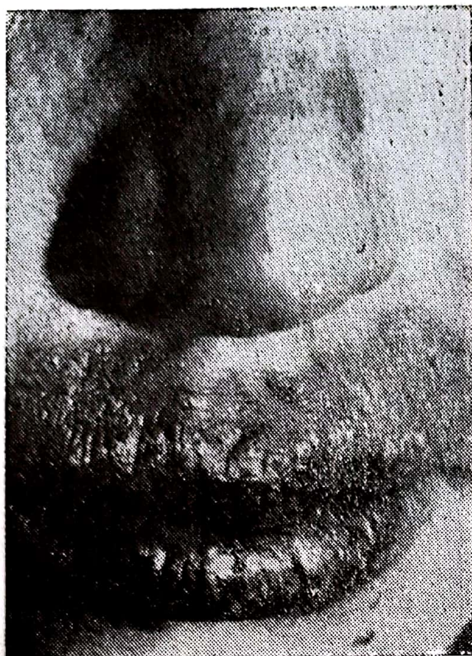


Fig. 255. — Aspect clinic dermatomiozită



Fig. 256. — Aspect clinic dermatomiozită

Mai rar, poate să apară ca o manifestare izolată (incipientă). Leziunile se disting în formele cronice prin mici teritorii (plăci) eritemato-scuamoase presărate de teleangiectazii, uneori spontan sîngerînde, alteori sîngerarea fiind provocată de dezlipirea scuamelor (fig. 256). În formele febrile apare o congestie difuză cu scuame fine, parțial detașate, parțial aderente, cruste hemoragice, fisuri, teleangiectazii sîngerînde.



Fig. 257. — Aspect clinic dermatomiozită

Mucoasa bucală propriu-zisă e rar afectată în formele cronice, în schimb participă în formele febrile („acute"), prin apariția de bule urmate de eroziuni sîngerînde, depozite gleroase în gură și o limbă foarte încărcată.

c. *Palmele și (mai rar) tălpile* pot fi cointeresate prin variate aspecte morbide : în formele cronice pot apărea plăci congestive, net delimitate uneori teleangiactazice situate pe pulpa degetelor, eminența tenară sau hipotenară, rareori discret atrofice și descuamative. Scuamele sînt aferente și la dezlipire produc sîngerări. În formele febrile, eritemul palmar și plantar este mai difuz delimitat, e foarte intens violaceu și lipsit de scuame (fig. 257).

Periungheal și mai ales supraungheal, pot apărea teleangiectazii prin capilare, proliferativ-dilatate, cu o fragilitate uneori de tip purpuric, care sînt interpretate de către dermatologii anglosaxoni ca un semn de visceralizare (Braverman).

Pot apărea pe fondul teleangiectazic şi hemoragii punctiforme şi chiar ulceraţii gangrenoase ale pulpei degetelor, apărute insidios. Falangele osoase distale pot prezenta fenomene de osteoliză asemănătoare cu cele din sclerodermia progresivă sistemică. Pot apărea şi simptome de eritromelalgie.

d. *Condropatia auriculară:* excepţional l.e. în formele sale „subacute" produce atrofii primitive (neprecedate de ulceraţii) care apar ca „ştirbituri" ale cartilajului helixului, precedate de noduli de tipul pernooanelor sau a condropatiei nodulare a helixului, descris de Winkler. (fig. 258).

3. **Lupusul sistemic** se prezintă sub două forme „polare" (extreme) între care însă delimitarea este confluentă :

a. *L.e. cronic cu plăci diseminate,* formă rar observată. Topografia tipică cu leziuni pe faţă poate lipsi, apar însă plăci şi placarde pe torace, dosul mîinilor, antebraţe, regiunea sacrală, genunchi, regiunea acheliană şi pe pielea păroasă a capului (alopecie difuză sau leziuni în plăci). Starea generală e conservată, VSH moderat accelerată, temperatura e normală, celulele LE apar intermitent. Predomină descuamaţia cu scuame lamelare aderente, eritemul, teleangiectaziile şi atrofia.

b. *L.e. sistemic „subacut",* cu leziuni caracteristice predominant congestiv-tumide cu topografia tipică pe faţă şi părţile descoperite, dar cu leziuni cutanate diseminate şi pe alte părţi : toracele (în special decolteul) (fig. 259) pielea păroasă a capului, dosul mîinilor, antebraţele, reg. sacrală, genunchii etc. Leziunile sînt de tipul plăcilor net delimitate, cu descuamaţie mai fină, predominînd modificările de tip vascular-congestiv edematos şi mai puţin cele atrofice. Participarea sistemică este pre-

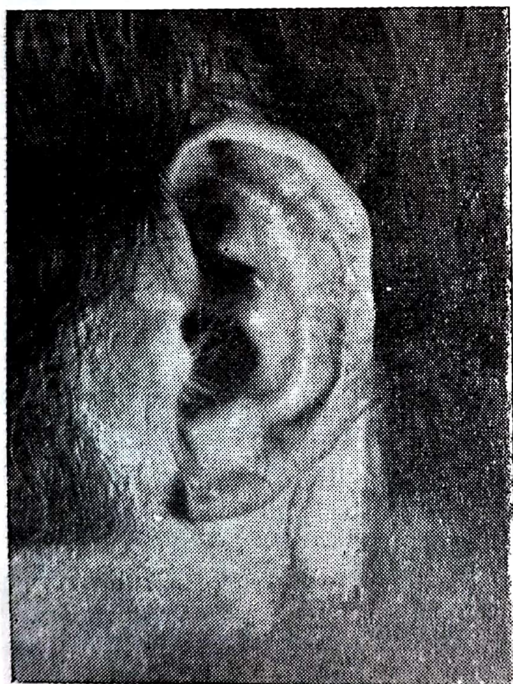


*Fig. 258.* — Aspect clinic dermatomiozită

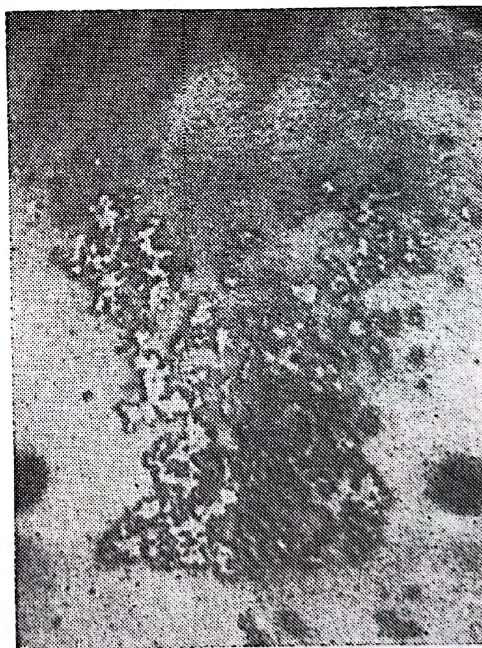


*Fig. 259.* — Aspect clinic dermatomiozită

zentă în grad variat (VSH accelerat, hipergamaglobulinemie, anemie, celule LE, AAN, test latex pozitiv etc.) erupţia e însoţită de subfebrilităţi, stări de astenie, curbatură etc.).

c. *L.e. „acut“* (în condiţiile actuale e mai corect a se spune „în puseuri acute“) care corespunde perfect şi denumirii de „lupo-eritemato-viscerită-malignă“. Numai 75% din bolnavi prezintă manifestări cutanate tipice şi numai 25% prezintă un debut cutanat tipic (Dubois). În 10% l.e.s. complică evoluţia unui l.e. discoid, mai ales de tip centrifug.

Leziunile cutanate au o localizare pe suprafeţele tipice, deseori debitează pe faţă prin plăci eritemato-scuamoase superficiale, „în vespertilio“ dar cu eritem intens şi o descuamaţie mai fină, uneori cu pete hemoragice. Alteori, descuamaţia e abundentă şi alternată cu leziuni hemoragice (fig. 260, fig. 261, fig. 262).

Atrofia cutanată poate absenta ori apare lent, în cursul sau după terapia specifică. Evoluţia e în puseuri, determinate de infecţii intercurente (viroze respiratorii, stressuri fizice sau psihice), graviditate, expuneri prelungite la soare. Pot fi prezente şi fenomenele de vascularită necrotică (ulceraţii necrotice) sau de „livedo reticular“ (fig. 263) (piele marmorată cu o reţea violacee) cu localizări atipice, pe spate, gambă etc.) precum şi fenomenul Raynaud. Alopecia difuză este aproape obligatorie. Ca manifestări cutanate rare, se menţionează o pigmentaţie difuză, eventual cu arii depigmentate (Colţoiu), ulcere de gambă sau ulceraţii gangrenoase paramaleolare (Conu, Nicolaescu).

## HISTOPATOLOGIA MODIFICĂRILOR CUTANATE

1. **Lupusul eritematos cronic** se prezintă cu modificări epidermice şi dermice tipice. Epidermul în general e subţiat iar stratul bazal prezintă numeroase celule vacuolizate şi realizează aşa-numita „degenerescenţă hidropică“, ultima fiind însă insuficient de semnificativă pentru diagnostic (fig. 264).

În zonele de atrofie manifestă clinic, epidermul e foarte subţire (2—5 rînduri de celule), cu degenerescenţa hidropică evidentă. Scuamele corespund unui proces de hiperkeratoză, care în formele cronice devine manifestă şi pe plan clinic, hiperkeratoză care se continuă şi în orificiile foliculare, unde realizează adevărate „dopuri cornoase“, considerate quasi-specifice. Hiperkeratoza în general şi cea foliculară în particular, lipseşte sau e minimă, în formele acute.

Demul prezintă o vasodilataţie, uneori cu dilataţii importante (forma teleangiectazică). Uneori se constată şi dilataţii ale limfaticelor. Se remarcă lipsa modificărilor obliterative ale vaselor dermice profunde şi un edem al dermului superficial. În mod constant apare un infiltrat predominant limfocitar, perivascular şi perianexial. Degenerescenţa fibrinoidă se regăseşte rar, sub forma „corpusculilor hialini“ subepidermici sau din teritoriile edematoase. În formele cronice degenerescenţa fibrinoidă poate lipsi. La coloraţia PAS membrana dermo-epidermică apare îngroşată.

Aspectul descris suferă unele variaţii în raport cu forma clinică a l.e. cronic-cutanat : în lupusul tumid predomină congestia şi edemul, iar



*Fig. 260.* — Aspect clinic dermatomiozită



*Fig. 261.* — Aspect clinic dermatomiozită



*Fig. 262.* — Aspect clinic dermatomiozită



*Fig. 263.* — Aspect clinic dermatomiozită



*Fig. 264.* — Aspect clinic dermatomiozită

infiltratul dermic e mai polimorf (plasmocite, histiocite), lupusul profund se caracterizează prin noduli hipodermici constituiţi mai ales din limfocite, pe lîngă care se pot observa şi plasmocite şi histiocite.

2. **Lupusul „subacut"** numit mai nou şi tranziţional sau „intermediar" (Rowell), se caracterizează prin predominanţa congestiei şi a edemului dermic, iar histologic prin accentuarea degenerescenţei hidropice a celulelor epidermice bazale.

Atrofia epidermică e mai discretă, în formele cu evoluţie prelungită poate însă apărea lent. Hiperkeratoza (scuamele) poate fi numai schiţată iar infiltratul celular dermic e redus. Degenerescenţa fibrinoidă e prezentă.

3. **În lupusul eritematos sistemic** aspectele histologice cutanate sînt variate, în general ele se suprapun cu cele observate în l.e. subacut, cu deosebirea apariţiei semnelor de vascularită (capilarită) cu edem şi focare hemoragice, cu depuneri dermice de fibrinoid. Ele debutează cu aspecte histologice atipice, dar care cu timpul devin caracteristice. Manifestările cutanate în formele cronice sînt provocate mai puţin de vascularită urmate de depuneri de complexe imune, şi mai mult printr-un mecanism imuno-celular mediat prin limfocite. Complexele imune depuse în bandă joncţională dermo-epidermică apar numai după o evoluţie de peste 6 luni (Braverman).

## MANIFESTĂRI SISTEMICE GENERALE ŞI FOCALE

1. **Febra** apare mai ales în l.e.s., subfebrilităţi pot apărea însă şi în l.e. cronic şi subacut. În l.e.s. febra e totdeauna prezentă şi e ridicată în puseul evolutiv, fiind de obicei de tip remitent sau continuu (38—40°). Apariţia şi menţinerea ei sub tratament e un semn de gravitate. Ea e influenţată de cortzonice şi mai puţin de antipiretice.

2. **Manifestări vasculare şi cardiace :** fenomenul Raynaud e prezent în 10—30% din cazuri. Poate fi un semn premonitor sau de acompaniament pentru toate formele de lupus. Cu mult mai rar se observă eri-

tromelalgia, cu dureri, învineţirea extremă a membrelor (mai ales superioare) şi cu pulsaţii arteriale accentuate. Pot apărea şi „pernioane" (leziuni de tipul degerăturilor cronice localizate) pe degete, genunchi, călcîie.

Urticaria poate însoţi l.e.s. în faza de activitate, mai rar s-au semnalat fenomene interpretabile ca angioedeme produse probabil de precipitate imune (complexe). Purpura poate fi expresia unei trombocitopenii autoimune, a unei angeite lupice, dar poate să apară şi ca o complicaţie a terapiei steroidice prelungite (Braverman). Angiopatia lupică difuză se manifestă în circa 10% din cazuri, printr-un livedo reticulat şi cu eventuale ulceraţii necrotice. Pot apărea şi tromboflebite recidivante primare sau post-cortizonice.

Manifestările cardiace sînt variate şi determinate de afectarea componentelor anatomice majore (endocard, miocard şi pericard).

Endocardita veruccasă abacteriană (Sindr. Libman-Sacks), caracterizată prin noduli de consistenţă fermă, patognomonici, cu un diametru de 0,1—0,5 cm, aderenţi de valcule, mai frecvent fiind observate la orificiul mitral sau aortic cît şi pe corzile tendinoase şi muşchii papilari. În unele cazuri se pot suprapune şi simptomele endocarditei bacteriene. Corpusculii Gross sînt prezenţi în aceste vegetaţii. În general constituie o manifestare morbidă mai rar observată. Are o semnificaţie clinică gravă, stetacustic e foarte dificil de surprins : rareori se percepe un suflu presistolic apexian cu propagare axilară sau un suflu diastolic.

Modificările ECG sînt variate : pot apărea defecte de conducere (bloc atrioventricular, bloc de ramură etc.) sau un traseu hipovoltat, cu creşterea intervalului P-R sau Q-T, unda T aplatizată sau inversată (Talbott).

Miocardita este frecvent observată, cu o posibilă cardiopatie congestivă.

Pericardita poate fi uscată sau exsudativă, cu prezenţa inconstantă a celulelor LE în exsudat. Pericardita deseori e acompaniată de poliserozita lupică (pleurezie bilaterală, peritonită exsudativă, meningita şi/sau artrita cu revărsat lichidian).

Hipertensiunea arterială e consecinţa nefropatiei lupice avansate.

Insuficienţa cardiacă apare în stadiul final, sau episodic în cursul evoluţiei bolii, cu o alură de obicei dramatică de „asistolie febrilă", cu modificări ECG minore şi cu o mărire discretă a inimii.

3. **Manifestări nervoase :** în majoritatea lor ele sînt secundare angeitei şi microangeitei lupice. Ele pot îmbrăca variate aspecte de la absenţe (echivalente) epileptice, la crize de „grand mal", confirmabile electroencefalografic. Frecvent apare neuropatia periferică, excepţional o mielită transversă cu monoplegii, diplegii sau chiar tetraplegii. O complicaţie excepţională e infarctul hemoragic cerebral, cu o simptomatologie pseudotumorală. Mai rar poate apărea simptomatologia unei meningite seroase abacteriene.

Manifestările oculare sînt cu preponderenţă vasculo-nervoase : edem papilar, hemoragii retiniene, microangiopatie cu exsudate floconoase în „fulgi de vată", edem papilar sau chiar tromboza venei centrale. Frec-

vent se constată în urma vascularitei retiniene pete albe-găbui, descrise sub denumirea de „corpusculi citoizi“ (cytoid bodies), corespunzător ariilor de degenerescență retiniană. Ca manifestări mai puțin specifice se cunosc : conjunctivita, episclerita și eroziunile corneene (Talbott), sau/și mai rar uveita.

Ele nu sînt specifice, putînd fi observate și în dermatomiozită. Frecvența angeitei central-nervoase e apreciată între 75% (Johnson și Richardson) și 25% (Dubois), avînd o evoluție proliferativ-destructivă, cu infarcte în substanța nervoasă și în retină, produse de agregate prin complexe imune, care au fost regăsite și în LCR (complexe ADN-anti-ADN). *Simptomele pshice* dominante sînt depresia, anxietatea, schimbările de personalitate, confuzii, halucinații, rar ajungînd pînă la demență. Simptomele neuropsihice sînt importante la copii. Purice și Domșa, incluzînd întreaga simptomatologie neuropsihică, constată prezența ei la 85% din bolnavi (pe 74 cazuri) dar a formelor majore numai în 10% (epilepsie, meningism, nevrite, psihoze și psihopatii).

4. **Manifestări pleuro-pulmonare :** pleurezia uscată sau seroasă (de obicei bilaterală) este una din manifestările clasice, dar se pot constata și infiltrate pulmonare situate mai ales în ariile pulmonare bazale, vizibile mai ales radiografic și mai puțin radioscopic, însoțite variabil de febră. Pot apărea episoade congestive simulînd o viroză respiratorie.

Spre deosebire de pneumopatia din scleroza sistemică progresivă pneumopatia lupică răspunde favorabil la tratamentul cu cortizonice.

Pneumopatia lupică este nespecifică, fiind cauzată mai ales de infecțiile intercurente pe fondul unei deficiențe imune.

5. **Manifestări din partea aparatului digestiv** sînt de asemenea proteiforme : inapetență, grețuri, vărsături, semnele unei peritonite seroase sau ale unui sindrom dureros acut imitînd o colecistită, apendicită, cu febră dar fără leucocitoză sau chiar cu o leucopenie. Pot apărea diarei intermitente. Mai tipice sînt semnele unei vascularite sistemice cu manifestări abdominale cu melenă, semnele unui infarct mezenteric sau de ileus paralitic.

Hepato-splenomegalia discretă este frecventă.

Afectarea biochimică a ficatului e frecventă, realizînd fie tabloul „hepatitei lupice“ (cînd însoțește un lupus tipic) fie a unei „hepatite lupoide“, cînd manifestările cutanate lipsesc („lupus sine lupo“), dar există sindromul biochimic, ultima eventualitate fiind caracteristica femeilor tinere. În ambele cazuri, afectarea e specifică pentru femei din decada 3—4, iar constelația biochimică arată atît prezența unui „sindrom inflamator“ (VSH accelerat, hipergamaglobulinemie) cît și ale sindromului de „citoliză“ (transaminaze crescute). Prezența cel. LE are o importanță deosebită.

6. **Nefropatia lupică** apare în circa 50% din cazurile de l.e.s., manifestîndu-se la început sub forma unei proteinurii cu hematurie și cilindrurie, deci cu semnele unei glomerulonefrite. Evoluția ei este progresivă, cu hipertensiune și azotemie cu un întreg cortegiu simptomatic (hiperproteinurie, edeme, modificări de fund de ochi). Cele mai caracteristice leziuni se regăsesc în glomeruli la început numai o parte din ei fiind atinși (glomerulita în focare). Endoteliul capilar și celulele intercapilare prezintă o proliferare, îngustînd lumenul capilar. În formele

evolutive avansate, se observă focare de necroză a anselor de capilare, cu depuneri de fibrinoid. Ansele capilare sînt îngroşate datorită degenerescenţei fribrinoide, răsucite, în formă de „fire de sîrmă“ (wire loop). Mai sînt menţionate: aderenţa anselor capilare de capsula Bowman, infiltraţia limfocitară periglomerulară cu plasmocite şi limfocite. Corpusculii hematoxilofili se regăsesc mai rar, mai ales de la introducerea terapiei cortizonice (Dimitriu).

Manifestările de mai sus au devenit binecunoscute mai ales de la introducerea puncţiei bioptice renale, fiind catalogate ca de glomerulită simplă cu hialinizare, necroză fibrinoidă şi aspecte de depuneri de complexe imune sub- şi extramembranoase, realizînd „anse de sîrmă“ pînă la glomerulonefrita sclerotizantă cu deznodămînt fatal (Georgescu).

Complicaţia renală, alături de cea cerebrală, e de un prognostic foarte sumbru.

7. **Suferinţa aparatului locomotor**: predomină simptomele articulare care sînt prezente în cel puţin 85% din cazuri. Ele pot apărea atît la debut cît şi în cursul evoluţiei. Manifestările îmbracă un evantai larg de la simple artralgii pînă la artrite inflamatorii mono- sau poliarticulare acute, cu un revărsat seros abacterian pînă la cel purulent şi bacterian. Manifestările sînt rezistente la tratamentul cu salicilaţi, şi produc alteraţii osoase numai în cazuri rare, cînd imită poliartrita reumatoidă. S-au semnalat şi costocondrite dureroase sau noduli reumatoizi.

Manifestări osoase: sînt semnalate numeroase cazuri cu necroză osoasă aseptică (aprox. 5% din cazurile mai recente — după Rowell), produse prin obliterări vasculare simetrice (de ex. necroza septică a capului femural). În producerea lor nu poate fi exclusă cortizonoterapia, dar se mai cunosc cazuri de scleroză osoasă parcelară sau de chisturi osoase ale mîinii sau ale picioarelor, independente de cortizonice (Rowell).

Musculatura participă cu semne de miozită difuză (mialgii), evidenţiabilă şi prin electromiogramă, prin histologie şi probele biochimice (T.G.O. creatinfosfochinază). De remarcat că multe din aceste cazuri fac parte din sindromul de colagenoză intricată (sindr. Sharo), şi că ele au fost recunoscute de Gougerot în urmă cu mai multe decenii sub eticheta de „l.e. miastenic“.

8. **Manifestări hematologice**: anemia normocromă e frecventă, cea de tip hemolitic e mai rar observată (circa 5%). Ea e produsă prin autoanticorpi antieritrocitari (Coombs pozitiv) cu splenomegalie şi o frecventă pancitopenie. În splină, arterele prezintă o vascularită urmată de o fibroză concentrică („în foi de ceapă“).

Anemia poate fi acompaniată de o trombocitopenie autoimună manifestată prin erupţii purpurice şi modificarea alurei erupţiei cutanate de lupus care devine hemoragică. Splenectomia poate rezolva situaţia, dar sînt cunoscute cazuri în care evoluţia lupusului e agravată (Braverman).

## IMUNOPATOLOGIA LUPUSULUI ERITEMATOS

L.e., prototip de boală prin autoagresiune, are la bază dereglarea sistemului imun. Evidenţierea acestor dereglări imune constituie un element primordial de diagnostic şi de prognostic.

Celula LE : dintre datele imunologice de specificitate, evidențierea celulelor LE (de lupus eritematos) este de cea mai mare importanță. Aceste celule au fost descoperite de Hargraves în anul 1948 în măduva osoasă a bolnavilor de l.e.s. Celulele LE se regăsesc și în sîngele periferic și sînt considerate ca aproape specifice pentru fagocitoza imună din boala lupică, fiind prezente în l.e.s între 80—100% din cazuri. Se regăsesc și în lupusul iatrogen în 10—25% și într-o proporție relativ egală și în scleroza sistemică progresivă, dermatomiozită și poliartrita reumatoidă.

Corpusculii hematoxilinofili descriși în secțiunile histologice de către Gross în 1932, pot fi omologați cu celulele LE dispersate tisular. Ei sînt corpusculi cu diametrul de 5—20 microni care se colorează în purpuriu cu hematoxilină. În stadiile precoce sînt Feulgen-pozitivi, corespunzător unor alterări ale ADN, dar își pot pierde această calitate devenind PAS-pozitivi. Corpusculii Gross dispar repede în urma tratamentului cortizonic, ceea ce face ca în materialul necropsic mai recent (de la introducerea cortizonicelor) apariția lor să fie sporadică. Ei pot fi regăsiți alături de degenerescența fibrinoidă și în nodulii de endocardită verucoasă.

Mecanismul de formare a celulei LE are la bază un factor plasmatic de tip gamaglobulinic denumit factor LE, care produce în prezența complementului activat, alterarea conținutului cromatinic nuclear (anticorpi anti ADN) cu tumefierea nucleului și omogenizarea cromatinei, care își pierde afinitatea tinctorială normală. ADN se depolimerizează, se produce apoi liza citoplasmei și nucleii liberi alterați devin circulanți în plasmă, cu rol de substanță străină (non-self). Atrăgînd chemotactic polinuclearele nealterate, acestea se depun în jur formînd „rozeta lupică", descrisă de Haserick (fig. 265). Celula LE prototip de fagocitoză autoimună, e de fapt un polinuclear neutrofil care aparent poseda doi nuclei : unul mare central și ovoid, care la colorația May-Grünwald-Giemsa apare albastru-cenușiu („fumuriu") și care de fapt corespunde masei nucleare străine denaturate prin factorul LE, și care s-a fagocitat în cursul fenomenului de rozetă lupică. Al doilea nucleu al celulei (nucleul propriu al polinuclearului) este împins la periferie, are o formă semilunară, e ortocromatic (violet-închis) și reprezintă nucleul propriu al celulei care a fagocitat materialul străin (fig. 266). Mecanismul fagocitozei autoimune se întreține pe lîngă acțiunea factorului LE, și prin eliberarea în circulație a nucleilor denaturați din celulele LE. În formele grave de l.e.s. proporția de celule LE urcă pînă la 2%, în cele medii și ușoare se regăsește în sîngele periferic între 0,2—0,1% (Colțoiu). Factorul LE este un anticorp nucleoproteinic (anticorp antinuclear — AAN) aparținînd gamaglobulinelor, are o greutate moleculară de 170 000 și o constantă de sedimentare de 7S, deci e IgG, se distruge la 65° și se poate păstra la temperatura sub 6°. Traversează placenta. Se fixează numai pe celule în prealabil alterate, întrucît transfuzarea la voluntari sănătoși și produce nici o boală perceptibilă (Rowell). El poate fi identificat prin reacții de fixarea complementului, imunfluorescență, hemaglutinare pasivă sau imunprecipitare. Cea mai folosită e metoda imunfluorescenței prin care anticorpul marcat este reținut pe celulele afectate. Cercetări mai noi au arătat că și alte clase de imun-

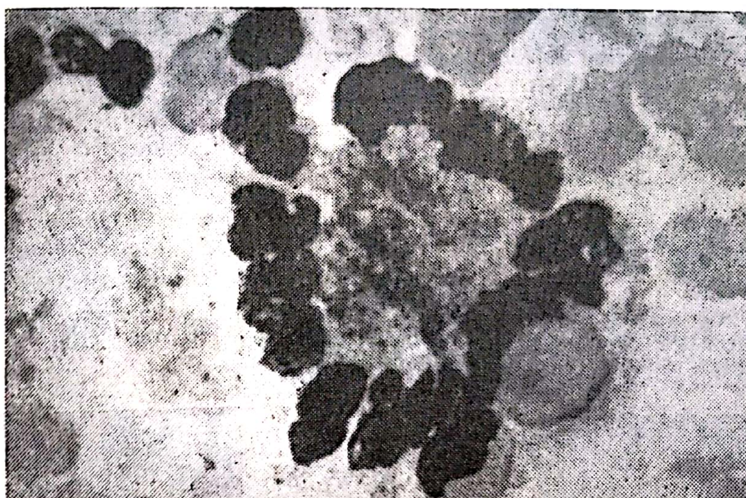


*Fig. 265.* — Aspect clinic dermatomiozită

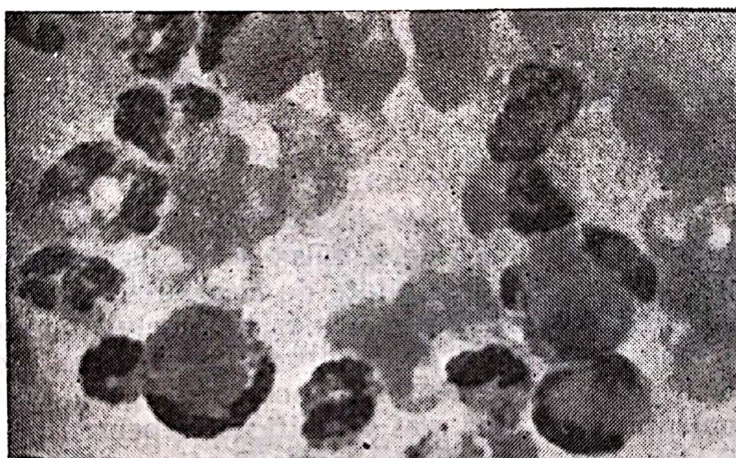


*Fig. 266.* — Aspect clinic dermatomiozită

globuline, pe lîngă IgG, pot participa în structura AAN (anticorpi antinucleari). Se disting mai multe tipuri de imunfluorescență (fig. 267).

Imunfluorescența nucleară omogenă (fig. 268) e expresia morfologică a fixării AAN de tip anti-ADN și informează un l.e.s. activ. Imunofluorescența nucleară de tip „periferic" (fig. 269) este expresia anticorpilor anti-ADN dublu filamentat (nativ) și a anticorpilor antinucleoproteinici solubili, fiind observat în special la leucocite. E caracteristic de asemenea pentru un l.e.s. activ. Tipul „pătat" se observă în scleroza sistemică progresivă precum și în colagenoze dar mai rar în l.e.s. Tipul „nucleolar" (fig. 270) ține de precursorii ribosomali ai ribonucleoproteinelor, fiind observat în sclerodermie (50%), mai rar în l.e.s. și poliartrita cronică reumatoidă. Toate aceste reacții sînt indicatoare prețioase mai ales dacă se produc și la diluții mari (peste 1/80).

În afară de AAN de tip anti-ADN, în l.e.s s-au găsit și anticorpi anti-ARN (imunofluorescenți), anticorpi antieritrocitari (Coombs-pozitivi) și antitrombocitari, factorul reumatoid, anticorpi organospecifici (antitireoglobulină, antimușchi) precum și anticitoplasmatici, antimito-



*Fig. 267.* — Aspect clinic dermatomiozită



*Fig. 268.* — Aspect clinic dermatomiozită



*Fig. 269.* — Aspect clinic dermatomiozită

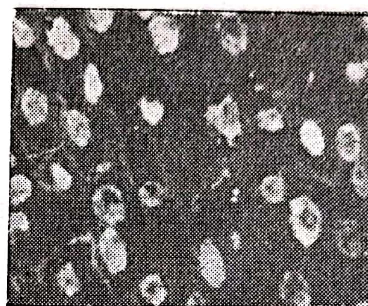


*Fig. 270.* — Aspect clinic dermatomiozită

condriali responsabili de r. serologice false de sifilis, antiribosomali, dar fără specificitatea de specie, precipitate de complexe imune (Lg + complement) ultimele fiind decelabile mai ales la nivelul membranei bazale glomerulare în mezangiu cît şi la membrana joncţională dermo-epidermică. Cu ajutorul imunfluorescenţei monospecifice, s-a putut stabili că precipitatele conţinînd IgA sînt mai semnificative pentru o stare de activitate morbidă, iar cele de IgG au semnificaţia „stării de gravitate“ (Braverman).

Anticorpii antinucleari se pot aprecia cantitativ şi prin testul de consum de antiglobulină, care e pozitiv în l.e.s. în 100% în schimb în poliartrita reumatoidă şi dermatomiozită numai în 25—30% din cazuri.

În l.e.s. poate fi afectat şi mecanismul coagulării şi se observă scăderea fracţiunilor complementului (utilizat în complexele imune), apariţia unor globuline patologice nespecifice (crioglobuline şi crioaglutinine).

Pe lîngă fenomenele imunologice, în aproape 60% din cazurile de l.e.s. se regăsesc şi anticorpi antitisulari, evidenţiabili prin reacţia de hemaglutinare pasivă (S. Mitu şi col.). Aceştia sînt anticorpi „martor“ de destrucţie celulară, fără semnificaţie parogenetică, prezenţi mai ales în perioadele de activitate (anticorpi antirinichi, miocard, vase şi mai puţin faţă de ţesutul pulmonar, hepatic sau muşchi striat).

## ETIOPATOGENEZA L. ERITEMATOS

Date mai vechi şi mai recente (Colţoiu) subliniază existenţa unei predispoziţii ereditare (defect imunochimic latent), care se exteriorizează prin factori exogeni (expuneri la soare, repetate şi prelungite, o infec-

ţie de focar în activitate, cu focare microbiene sau bacolare, infecţii virale intercurente, şi/sau unele medicamente, stressuri fizice etc.). Incidenţa familială a fost demonstrată prin numeroase studii genetice ca : apariţia de l.e. la gemeni monozigoţi, constatarea unor anomalii imuno-serologice în familia bolnavilor ca : hipergamaglobulinemie, prezenţa factorului reumatoid sau alţi autoanticorpi, cu predispoziţie nu numai pentru l.e. dar şi alte colagenoze difuze (poliartrita reumatoidă). Se suspicionează în acest sens, apariţia unor mutaţii în celulele limfoide, cu existenţa a 3 sau 4 genotipuri : în l.e.s. se presupune existenţa a 3 gene dominante în cromozomul X, iar în l.e. cronic numai a uneia (Rowell) fenomen care poate da explicaţia şi a unei frecvenţe inegale în raport cu sexul bolnavului.

In patogeneza l.e., există fără îndoială şi un factor hormonal, care răspunde de distribuţia de 1/3 pînă la 1/10 (variată după statistici) în defavorul femeilor mai ales după maturizarea sexuală.

Rămîne deocamdată obscură cauzalitatea declanşatoare a autoagresiunii (dacă e spontană sau declanşată de factorii de mediu citaţi sau alţi factori). Se ştie însă că factorul luminos (r. ultraviolete şi razele X) avînd un efect puternic asupra ADN (pe care-l denaturează mai ales prin dimerizarea timinei), poate deschide lanţul patogenetic pentru oricare formă de l.e.

Semnificative pentru potenţialul autosensibilizant al ADN iradiat sînt cercetările experimentale efectuate de Levine (citat după Colţoiu), care prin imunizarea iepurilor cu acest antigen denaturat a reuşit să obţină anticorpi specifici.

Serul bolnavilor de l.e.s. este şi citotoxic, întrucît pus în contact cu celule HeLa sau KB cultivate, poate opri creşterea culturii şi produce liza celulelor (Colţoiu).

Autoanticorpii din leziunile de l.e. nu diferă în mod esenţial de cei din alte colagenoze difuze, regăsibili în glomerulul renal (capilare în „anse de sîrmă"), în arteriolele splenice (fibroză perivasculară în „foi de ceapă"), precum şi prezenţa de ADN, gamaglobuline, complement în leziunile de degenerescenţă fibrinoidă.

De remarcat că glucocorticoizii şi antipaludicele de sinteză, agenţi utilizaţi în mod curent în terapia lupusului, au acţiuni de stabilizare a membranei lizozomale şi de membrană celulară. Aceste anomalii de membrană ar putea fi facilitate de unii aminoacizi, asupra cărora Nishimura şi Grupper au atras cu mai mulţi ani în urmă atenţia : fenilalanina şi tirozina, provocînd un metabolit anormal (acidul 3,-5 dihidroxifenil-piruvic evidenţiabil în urină, dar prezent şi în alte colagenoze. Încărcarea lupicilor cu tirozină e urmată de creşterea serică marcată a acestui aminoacid, fenomen neobservat la martori (Sönnichsen) (după Colţoiu).

Alte aspecte metabolice se referă la perturbările catecolaminelor (adrenalina), cu reacţii intense faţă de substanţele vasopresoare derivate din tirozină, fenomen care ar putea explica parţial şi unele simptome neuropsihice din lupus (anxietatea, modificările de caracter etc.). Există în prezent şi *modele experimentale* de boală autoimună de tipul l.e.s. : şoareci din specia NZB (şoricei negri din Noua Zeelandă) sau hibrizii cu

şoriceii albi NZW/B la care apare „spontan" o anemie hemolitică, hepatomegalie de tip lupoid, icter şi modificări asemănătoare cu nefropatia lupică, iar imunologic cu test Coombs pozitiv, anticorpi antinucleari şi celule LE. Se constată ca şi în lupusul uman, o predispoziţie netă pentru femele. Modelul pare a fi predispus genetic, dar e infectat spontan cu virusul C-ARN (al leucemiei murine), virusul şi anticorpii corespunzători contribuind la formarea complexelor imune (anticorpi anti-ADN şi ARN plus, anticorpi faţă de antigenul viral al leucemiei murine). Anemia hemolitică e mai severă la suşa NZB iar glomerulita prin complexele imune e mai marcată la hibrizii NZB/W suşa F.1.

Şorecii NZB şi NZB/W prezintă o infiltraţie generalizată limfoplasmocitară în plămîni, ficat, rinichi şi în glandele salivare, iar la vîrsta adultă pot prezenta limfoame maligne şi o macroglobulinemie monoclonată, apropiată de cea din boala Waldenström.

Modificările imune pot fi interpretate ca o „scăpare" a limfocitelor B de sub controlul limfocitelor T, manifestată la început ca un fenomen autoimun, iar ulterior ca un proces malign (Talal).

In acest sens vin şi următoarele argumente : în timusul bolnavilor necropsiaţi, frecvent se observă o hiperplazie epitelială cu înmulţirea centrilor germinativi sau chiar un timom. Sînt pe de altă parte cunoscute cel puţin 12 cazuri (Rowell) în care l.e.s. a apărut după timectomia pentru myasthenia gravis.

Limfadenopatia prezentă mai ales în l.e.s. la copii, împreună cu hepatosplenomegalia, sînt argumente în acelaşi sens.

Tumefierea gl. parotidiene, submaxilare sau lacrimale, ridică problema de patogeneză autoimună — comună — cu sindr. Mikulicz respectiv cu sindr. Sjögren.

Modelul experimental NZB/W a adus contribuţii şi în explicarea predispoziţiei pe sexe, determinată de prezenţa sau absenţa androgenilor : morbiditatea autoimună e mai redusă la masculi, iar castrarea lor a produs o mortalitate semnificativ crescută (Braverman).

În afară de şoarecii NZBW s-au mai identificat două linii populaţionale de şoricei la care sindromul lupic apare spontan : BXSB şi MRL/1. Cei din linia BXSB prezintă o anemie hemolitică, celule LE, glomerulonefrită prin complexe imune, dar şi o arterită necrotizantă. Şoarecii MRL/1 prezintă o adenopatie generalizată cu debut în luna a doua de viaţă, simultan celule LE şi o glomerulonefrită prin complexe imune, severă şi mortală. Limfadenopatia nu are caractere de malignitate (Talal).

*Factorii declanşatori :* (1) *Razele solare* au o netă acţiune de provocare şi de agravare a leziunilor cutanate şi o dată cu ele ale celor sistemice (în l.e.s.). Dovada acţiunii e debutul pe suprafeţele cutanate descoperite şi în mod electiv pe cele intens şi prelungit iradiate (dosul nasului, umerii obrajilor, fruntea, buza inferioară, decolteul etc.). O altă dovadă e adusă de evoluţia sezonieră — estivală cu puseuri de recidivă sau de agravare, sau chiar de debut în timpul verii. În statistica existentă corelaţia e prezentă în cel puţin 50% din cazuri. Substratul acestei acţiuni îşi are explicaţia în secvenţele biochimice arătate în cele anterior expuse.

(2) *Medicamentele* pot avea de asemenea un rol declanşator. E bine cunoscut sindromul lupoid produs de hidralazina administrată timp mai îndelungat. Sindromul lupoid declanşat pe această cale se caracterizează prin febră, alterarea stării generale, artralgii sau artrite, pleurezii, pericardită, dar fără afectare renală. Erupţia cutanată poate lipsi. După cum remarcă Braverman sindromul e reversibil prin suspendarea drogului. Dintre medicamentele antihipertensive s-au mai incriminat reserpina, metil-dopa, iar dintre medicamentele cu alte acţiuni : penicilina (penicilinamina), isoniazida, PAS, streptomicina, metil- şi propiltiouracilul, anticonvulsivantele (preparatele de hidantoină), contraceptivele, clorpromazina (Rowell) fenilbutazona, iar Colţoiu semnalează şi tetraciclina, sulfamidele, griseofulvina, şi sărurile de aur. În cazul lupusului iatrogen nu apar anticorpi anti-ADN naturali (faţă de ADN dublu filamentat) ci numai faţă de ADN denaturat (monohelix) precum şi faţă de nucleoproteine. În l.e. declanşat de hidralazină s-a evidenţiat scăderea enzimei metil-transferaza hepatică, cu metabolizarea prea lentă a produsului (Braverman).

(3) *Infecţiile* şi în special cele virale sînt cunoscute ca provocînd puseuri în toate formele de l.e. (virozele respiratorii acute). Coexistenţa cu un focar tuberculos şi cu o stare de alergie tuberculinică a fost de mult timp observată şi susţinută ca un factor cauzal, mai ales de şcoala franceză de dermatologie. Menţionăm că din cele 5 cazuri de l.e.s. autopsiate, decedate în Clinica dermatologică din Cluj (Tătaru şi col., 1956) la 4 s-au identificat leziuni tuberculoase viscerale tipice.

Coexistenţa focarelor de infecţie streptococică a servit ca ipoteză dermatologiei anglosaxone. Azi nici una din teoriile menţionate nu e acceptată decît numai ca factori de sensibilizare, respectiv de declanşare a diatezei lupice, caracterizată prin anomalii imunologice profunde.

(4) *Graviditatea,* după cum reiese din statistici mai recente (Braverman) predispune la apariţia l.e. sau precipită evoluţia bolii în primele 3 luni de sarcină sau, şi mai ales, în perioade de lăuzie. Ea poate facilita trecerea de la o formă cronic-localizată la una sistemică. Exacerbarea e favorizată de expunerile la soarte sau r. ultraviolete artificiale.

Geavlete a colaţionat mai multe statistici întocmite pe o cazuistică semnificativă privind starea de graviditate — puerperalitate, pe care le-am comasat în cele ce urmează : din cele 217 gravide din statistica lui, 37 (17%) s-au agravat, 31 (15%) au decedat, realizînd proporţii deosebit de semnificative. Nu e mai puţin adevărat însă că sînt posibile în timpul graviditǎţii şi remisiuni. În concluzie, dacă sarcina e dorită cu insistenţă, terapia cu cortizonice (în formele mai severe) şi cu antipaludice (în formele mai uşoare pur cutanate, fără participare viscerală) poate avea un efect terapeutic evident. Întreruperea sarcinii în cazul cînd au apărut celulele LE rămîne însă o indicaţie majoră, cu atît mai mult cu cît există riscul mortalităţii intrauterine a fătului (Dimitriu).

Problema transmiterii factorului LE pe cale placentară la nou-născut şi apariţia la acesta a celulelor LE e de un interes particular : cei mai mulţi copii născuţi din mame lupice prezintă cel. LE în mod tranzitor şi numai excepţional se pot observa cazuri de lupus la copii mici, născuţi de mame lupice.

Lupusul eritematos apărut în copilărie (între 4—10 ani) cu simptome biologice, cutanate şi viscerale are un prognostic mai sever, cu posibilitatea decesului în 2—10 ani. Se remarcă hepatosplenomegalia şi limfadenopatia (Rowell).

## ASPECTE PARTICULARE

Una din problemele recent aruncate în discuţie e asocierea dintre l.e. şi porfirii. Motivul asocierii e încă neelucidat, dar numărul cazurilor este destul de mare, fiind vorba de porfiria cutanată tardivă plus l.e. cutanat-cronic sau l.e.s., de porfirie acută intermitentă plus l.e.s. sau cronic şi de porfiria variegată (mixtă) şi l.e. cronic. În aceste cazuri utilizarea antipaludicelor este o mare prudenţă (Braverman).

S-au mai descris cazuri sporadice de asociere cu sindr. Sjögren, cu purpura hiperglobulinemică după cum se cunosc şi cazuri de l.e.s. urmat de *myastenia gravis*, sau de l.e. apărut după timectomie după timom. Sînt descrise unele cazuri de boala Hodgkin sau de leucemie limfatică după l.e. Sînt cunoscute şi cazuri de boala Willebrandt, pemfigoid bulos ca boli asociate. Ca „teren permisiv" de ordin endocrin s-a constatat apariţia l.e.s. în sindromul Klinefelter (Rowell).

## TRATAMENTUL

L.e. cutanat cronic (toate formele) beneficiază de un tratament suficient de eficace pentru obţinerea unei stări de „albire", fără însă a se putea împiedica recidivele ocazionate mai ales de sezonul de primăvară. El constă în administrarea antipaludicelor „galbene" şi „albe" în mod simultan (după cum se realizează în preparatele Triquin şi Colagenan), respectiv cîte o tabl. de mepacrin, clorochin şi hidroxiclorochin pe zi, după mîncare. Curele vor fi intermitente de 30 de zile cu cel puţin 20 de zile pauză pentru prevenirea complicaţiilor oculare. În acelaşi scop se va administra vitamina B complex forte (cu fiecare tabletă). Starea oculară e necesar de a fi urmărită, pentru evitarea complicaţiilor care pot interesa fie polul anterior fie polul posterior al globului ocular: edem cornean urmat de opacifieri sau precipitări în camera anterioară, dar mai ales retinopatia atrofică, ireversibilă.

Alte accidente, dar reversibile, se referă la erupţii lichenoide (similare cu cele din lichenul plan), care regresează complet după întreruperea tratamentului.

Tratamentul local constă în unguente cu cortizonice foarte active (fluorinate) aplicate pe teritoriile afectate sub forma de pansamente „oclusive" (după ungere aplicarea de foi de plastic), pentru forţarea penetraţiei preparatului.

Ca măsuri suplimentare, se indică (a) evitarea expresă a expunerii la razele solare; (b) ungerea suprafeţelor cutanate expuse cu un unguent fotoprotector (acid paraaminobenzoic 10% în vaselină) pe timpul zilei, respectiv dimineaţa.

Criocauterizarea (cu zăpadă carbonică), asociată antipaludicelor, e deosebit de indicată, mai ales în formele „fixe".

În formele diseminate, respectiv cu erupţii diseminate şi antrenarea stării generale (sistemice), cortizonicele aplicate pe cale generală sînt indispensabile, preferabil pe cale orală. Indicaţiile din literatură se referă la prednison sau prednisolon, dar din experienţa noastră a reieşit că şi dexametazonul (superprednol) are o eficienţă egală cu avantajul de a se avea efecte colaterale de retenţie hidrosalină mult mai reduse. Dozele de început vor fi de înalt nivel (între 10—20 tablete pe zi, repartizate în prima parte a zilei) (în nici un caz seara), pînă la albirea leziunilor cutanate, obţinerea apirexiei şi dispariţiei celulelor LE. După aceea, dozele vor fi reduse treptat şi lent, pînă la normalizarea VSH. Tratamentul cortizonic se va menţine în continuare în doze reduse şi cure intermitente de 1—2 luni, cu doza minimă eficientă. Revizuirea periodică clinică şi de laborator este necesară. Hepatita lupică este relativ uşor reversibilă prin cortizonice şi hepatotrope (metionină, aspartat) în doze medii.

Nefropatia lupică e dificil de tratat : se aplică tratamentul dietetic corespunzător glomerulonefritei plus cortizonice în doze relativ mari iar în caz de insucces, se trece la imunosupresive necortizonice (azatioprină, leukeran) în cură prelungită.

Encefalopatia rămîne şi azi o complicaţie de un prognostic infaust.

Infecţiile intercurente (artrite supurate de tip monoarticular) vor fi tratate pe baza identificării agentului patogen prin puncţie şi antibiogramă, de preferat penicilinele semisintetice cu spectru larg în locul penicilinei, care metabolizîndu-se dă naştere la penicilinamina cu efecte de lupus iatrogen. Se vor evita medicamentele care pot provoca un lupus iatrogen, expuse anterior.

## FASCIITA EOZINOFILICĂ DIFUZĂ

(Sindromul Shulman)

Afecţiunea a fost identificată de Shulman în 1974 şi e caracterizată în principal prin următoarele simptome clinice şi de laborator :

— debut la vîrsta adultă (deşi se cunosc cazuri apărute în copilărie), obişnuit după un efort fizic intens dar fără traumatisme fizice directe, cu o fază iniţial dureroasă şi edematoasă şi o scurtă fază de prodrom cu mialgii şi subfebrilităţi ;

— apariţia unui placard vast imprecis delimitat cu aspect sclerodermiform localizat prevalent pe membre sau mai rar pe trunchi, cu evoluţie relativ benignă, deosebit ca aspect de sclerodermie prin faptul că pielea nu e strîns aderentă de straturile subiacente, avînd uneori chiar un aspect în „coajă de portocală" ;

— absenţa fenomenului Raynaud şi a participării viscerale, dar cu frecventă participare articulară de tip reumatoid ;

—VSH mijlociu accelerat (30—40 mm la 1 oră), hipergamaglobulinemie discretă, cu creşterea uşoară a IgG şi IgA şi depuneri de complexe imune în ţesutul afectat, creşterea numărului de eozinofile circu-

lante mai ales în timpul puseurilor evolutive, cu posibila prezență a factorului reumatoid (latex) și AAN ;

— răspuns terapeutic în general favorabil la cortizonice, dar cu posibilități de efecte temporare :

— un aspect histologic caracteristic, avînd ca trăsătură principală o fasciită fără participare inflamatoare cutanată sau musculară. Fascia subhipodermică (supramusculară) devine puternic edematoasă și îngroșată cu hipertrofia fasciculelor de colagen, prezentînd totodată infiltrate de limfocite, histiocite și plasmocite și numai de rare eozinofile, fără depuneri de calciu și cu un aspect deosebit de sclerodermie, în care procesul de scleroză cuprinde și straturile pielii (derm și hipoderm) iar infiltratul celular e absent.

— Musculatura subiacentă apare normală atît clinic, histologic cît și electromiografic.

Revizia unei serii de 16 cazuri la clinica Mayo a decelat modificări dermice în 5 dintre ei, în 4 cazuri modificări pulmonare de tip alveolo-capilaritic asemănătoare cu cele din sclerodermia progresivă, iar la 3 bolnavi perturbări de motilitate esofagiană.

În seria de 21 cazuri colaționate de Chevrat-Breton și col. (4) s-a remarcat că debutul afecțiunii poate fi independent de efortul fizic și că hipergamaglobulinemia poate absenta. Ei au semnalat în schimb asocierea cu sindr. Sjögren și cu sclerodermia în plăci, ridicînd problema dacă fasciita eozinofilică poate fi considerată ca o entitate independentă sau numai o variantă de sclerodermie, respectiv de „conjunctivoză mixtă" analoagă cu sindromul Sharp, cu atît mai mult cu cît s-a descris asocierea cu sclerodermia, precum și cu boli autoimune ca purpura trombocitopenică autoimună sau anemia hemolitică.

Privind această relativă suprapunere cu alte conjunctivoze sau maladii autoimune, Fleischmayer și col. ajung la concluzia că singurul criteriu precis pentru stabilirea diagnosticului e aspectul histologic al fasciei musculare. Ei mai remarcă faptul că spre deosebire de sclerodermie în care raportul este de 3 femei la 1 bărbat, în sindr. Shulman raportul e invers de 2/1. S-a mai remarcat faptul că spre deosebire de sclerodermie, inelul liliachiu perilezional este absent, anexele cutanate rămîn păstrate, pielea nu aderă de fascie iar manifestările active nu sînt urmate de atrofie.

Etiopatogeneza afecțiunii este nelămurită. Prognosticul e favorabil deși chiar sub tratamentul steroidic leziunile pot să persiste ori să apară altele noi. S-au observat și ameliorări spontane.

## BOALA MIXTĂ DE COLAGEN

(Sindromul Sharp)

Nu toate cazurile de conjunctivoze se pot încadra în sindroamele clasice : unii bolnavi pot prezenta manifestările majore tipice pentru două boli fie simultan, fie în succesiune temporală. În alte cazuri criteriile nu sînt suficiente pentru apartenența într-un singur cadru noso-

logic. Astfel alături de semnele de lupus eritematos diseminat se regăsesc simptome de sclerodermie, dermatomiozită, boala Sjögren etc. Sclerodermia se poate asocia cu dermatomiozita, iar dermatomiozita după mai mulţi ani de evoluţie îşi poate schimba alura sa clinică şi biologică în lupus eritematos diseminat. La aceşti bolnavi lupusul eritematos începe cu fenomene Raynaud, altralgii, simptome psihice, oboseală, teleangiectazii, supraungheale sau generalizate de tipul bolii Rendu-Osler, laboratorul arată teste fals pozitive pentru sifilis, VSH accelerat, anemii, leucopenii, hipergamaglobulinemii, manifestările specifice apărînd mult mai tîrziu.

În 1972 Sharp şi colaboratorii au emis definiţia bolii mixte de colagen (MCTT — Mixed Connective Tissue Disordes). Entitatea raportată iniţial pe 25 de cazuri prezintă următoarele manifestări majore: artralgii cu artrite nedeformante, mîini edematoase sau de tip sclerodactilic, fenomene Raynaud, scăderea motivităţii esofagiene şi semne de polimiozită. Peste 65% din bolnavi prezentau simptome clinice combinate de sclerodermie cu dermatomiozită iar o treime simptome de lupus eritematos (febră, hepatosplenomegalie, anemie, leucopenie, hipergamaglobulinemie, celule lupice). Anticorpii anti ADN erau prezenţi în schimb la un număr redus de cazuri.

Pe statistica unui număr de cazuri s-a observat că boala mixtă de colagen (MCTD) se poate asocia şi cu sindromul Sjögren, fibroza pulmonară cu disfuncţie ventilatoare restrictivă şi scăderea capacităţii de difuziune.

Ca element imunologic caracteristic se consideră prezenţa anticorpilor antinucleari cu imunofluorescenţă discontinuă, dar anticorpii nu aparţin tipului anti-ADN sau de antinucleoproteine (ca în lupusul eritematos simplu) ci îndreptaţi faţă de un antigen nuclear extractibil (ENA) compus din proteine ribonucleice (RNT) şi 5 m (macromoleculă nucleară solubilă) combinate într-un complex macromolecular (39%). Anticorpul caracteristic pentru boala mixtă de colagen se pare că este RNT-ul care e pozitiv pînă la un titru ridicat de peste 1/1000).

MCTD pare a avea o evoluţie mai benignă ca alte conjunctivoze cu răspuns mai evident la terapia cu steroizi. iar determinările renale şi nervoase centrale sînt mai puţin frecvente (circa 10%). Anticorpii anti RNP au fost găsiţi şi în focare tipice de lupus eritematos simplu, dermatomiozită şi sclerodermie iar răspunsul în tratamentul cu steroizi în cadrul diagnosticului de MCTD a fost mai evident cu deosebire pentru formele mai avansate.

Studiile histopatologice au arătat că modificările vasculare din MCTD sînt mai apropiate de cele observate în modificările sistemice propriu-zise fiind caracterizate prin proliferări ale intimei arteriolare din numeroase organe.

Anticorpul anti RNP nu pare a juca un rol patogenic deosebit deoarece rămîne la un titru ridicat şi în perioada de remisiune şi nici nu are o specificitate ridicată, fiind descrise cazuri de MCTD şi fără prezenţa lui. S-a discutat dacă anticorpul anti RNP n-ar putea avea un efect protector faţă de depunerile renale de complexe urice, în sensul că dacă există şi anticorpi anti ADN acest efect protector ar dispare. Se pare că acest efect n-a fost pe deplin confirmat. Ca elemente

definitorii și caracteristice s-au conturat următoarele posibilități ale sindromului :

1. Aspectul tipic : fenomene Raynaud, mîini edematoase și artralgii.
2. Fenomene Raynaud apărute în cursul unui lupus eritematos simplu.
3. Alopecie difuză, cu degete umflate, fenomene Raynaud dar fără artralgii.
4. Fluorescență epidermică nucleară (metoda directă „în pete") pentru IgG, existente și în pielea normală.

## COLAGENOZELE CU ALTERAȚII FIBRILARE

Ele constituie un capitol relativ heterogen, afectînd diverse compartimente și cu deosebire sistemul fibrelor elastice. Aproape toate au un determinism genetic, studiile în acest sens fiind efectuate numai la unele, la altele sînt numai date sporadice.

Dintre afecțiunile cu caracter sistemic, cea mai bine studiată este sindromul Marfan.

### SINDROMUL MARFAN

Afecțiunea a fost descrisă de profesorul Marfan de la Paris (1896) sub denumirea de dolicostenomelie (extremități lungi și gracile), mai tîrziu Achard propunînd denumirea de arachnodactilie (degete lungi și subțiri ca picioarele de păianjen). Simptomatologia sindromului a fost lărgită de Salle (1912) subliniind frecvența atingerii cardiace, de Boerger (1914) care a semnalat subluxația (ectopia) cristalinului și de Wewe (1931) care a demonstrat natura eritabilă a maladiei.

**Manifestări clinice**. Manifestările generale și scheletice sînt cele mai tipice, deși nu patognomonice. Bolnavii au extremități lungi, fenomen caracteristic mai ales pentru partea distală a extremităților, avînd ca rezultat arachnodactilia, degetele mîinilor depășind lungimea metacarpienilor. Bolnavii de obicei sînt longiliniari, cu dimensiunile trunchiului disproporționat mai scurte. Deseori se remarcă o cifoscolioză juvenilă de tip Sheuermann, torace infundibuliform sau alte deformații ale cutiei toracice. Craniul se prezintă de tip dolicocefal, palatul e ogival, fața prelungă uneori cu prognatism. Articulațiile sînt relaxate (semn comun cu sindr. Ehlers-Danlos). Laxitatea lor este produsă de relaxarea capsulei articulare, a ligamentelor, tendoanelor și fasciilor (elemente de întărire a solidității articulare), cu manifestări variate : picior plat avansat, genu valgum, hiperextensibilitate articulară, luxații ale art. șoldului, dislocarea rotulei, a claviculei, mandibulei sau ale altor articulații.

Modificările citate anterior pot da naștere la o simptomatologie supărătoare : dureri dorso-lombare imitînd o spondiloză, dureri de coxartroză sau metatarsalgii. Apariția unor hernii inghinale sau diafragmatice este frecvent notată, datorită relaxării țesutului conjunctiv. Deseori apare o hipoplazie și o hipotonie musculară cu posibilitatea imitării

unei distrofii musculare primare. Stratul celular celulo-grăsos subcutanat este subdezvoltat, mai ales la membrele inferioare.

*Ochii* : ectopia cristaliniană unilaterală sau bilaterală constituie un semn important. Ea este produsă prin relaxarea sau chiar ruperea ligamentului suspensor. Ectopia poate fi superioară sau inferioară. Cristalinul de obicei este mai mic și mai sferic. Rareori se observă heterocromia iriană, deseori miopia, mai rar keratoconusul sau megalocorneea. Scleroticele pot avea o tentă albăstruie, retina poate prezenta dezlipiri. Pupilele reacționează mai lent, chiar la dilatarea atropinică (distrofia musculaturii iriene ?).

**Modificări cardiovasculare.** Se remarcă un defect structural al colagenului din media aortei și a arterelor pulmonare. Structura anormală duce la dilatații ale aortei ascendente și ale arterei pulmonare care produc în final un anevrism disecant, care poate apărea uneori sub aspectul dilatării congenitale „idiopatice". Dilatarea debutează la nivelul orificiului aortic și afectează porțiunea ascendentă provocînd o insuficiență aortică, asemănătoare dar mai precoce decît în reumatism, sifilis și endocardita bacteriană. Uneori dilatația aortică poate comprima parțial orificiul pulmonar și consecutiv o deviere „spre dreapta" a ECG. S-au mai descris anomalii ostiale aparent congenitale, urmate de un sindrom tipic de infarct (McKeown).

Dilatarea aortică este progresivă, poate surveni la orice vîrstă (1—80 ani), dar poate rămîne mult timp clinic asimptomatică. Cu timpul apar crize de angor și de insuficiență ventriculară stîngă, care anunță deznodămîntul fatal în 1—5 ani (Mc. Kusick).

Angorul este rezistent la nitroglicerină.

Anevrismul, în afară de localizarea frecventă pe aorta ascendentă, se poate localiza și la nivelul aortei toracice sau abdominale, realizînd dilatări fuziforme (Mc. Kusick). Anevrismul este asociat cu necroza chistică a mediei aortice și duce la o ruptură dramatică, indiferent de localizare. S-au descris rupturi de anevrisme disecante și în atriul sau ventriculul drept.

Anevrismul disecant (disecția aortică) poate apărea ca primă complicație gravă a bolii Marfan, de obicei apărînd relativ precoce, sub vîrsta de 40 de ani, graviditatea pare a fi un moment critic în evoluția bolii.

Un mecanism deosebit al insuficienței aortice este dat de către degenerescența mixomatoasă a valvulei aortice. Ca și în anevrismele de altă natură, bolnavul poate prezenta o inegalitate a tensiunii arteriale, măsurată la cele două brațe. Insuficiența valvulară uneori este asociată și cu anomalii cuspidiene, orificiul mitral sau cel aortic se poate prezenta cu trei sau mai rar cu cinci cuspisuri. S-au descris vicii de conformație cîștigate ca ruptura spontană a unui cuspis în asociere cu necroza mediei aortice. Valvulele mitrale și corzile lor tendinoase pot fi relaxate, provocînd semne de insuficiență. Pe aceste leziuni se poate grefa o endocardită bacteriană (Mc.Kusick). Suflurile mitrale pot fi realizate fie prin relaxarea corzilor tendinoase precum și prin incompetența valvulară. Se poate percepe un clacment protosistolic în zona aortică cît și la vîrful inimii ca expresie a dilatării aortei ascendente,

dar se pot auzi și clacmente extracardiace, legate probabil de modificările deformante ale toracelui.

Ca leziune cardiacă orificială, mai frecvent constatată se notează **insuficiența mitrală și eventual aortică** cu regurgitare. Un murmur muzical telesistolic poate fi produs și de retroversia valvei posterioare cu prolaps atrial, tradus prin multiple clacmente mezosistolice. Acest murmur poate fi produs însă și de stenoza subaortică, coarctația aortică cît și de alte modificări care pot fi prezente.

Este cunoscută și afectarea septului cardiac : pot apărea defecte prin anevrisme proeminente în ventriculul drept, cu/sau fără fenestrare ulterioară. Sînt cunoscute și cazuri cu prezența tetralogiei Fallot.

Electrocardiografic nu există semne tipice : cel mai frecvent apare prelungirea intervalului P-R, mai ales în caz de reflux aortic. S-au mai descris defecte de conducere, inversarea undei P, suprapunerea undei P pe unda T.

Hipertensiunea arterială este rareori observată.

**Alte manifestări**

a) *Pulmonare :* se relevă apariția de pneumotorax spontan, pneumopatie chistică congenitală sau de emfizem precoce ;

b) *Renale :* nefropatie chistică congenitală ;

c) *Cerebrale :* retardare mintală (observații sporadice) ;

d) *Cutanate :* elastomul perforant veruciform (Haber ; Anning), vergeturi pectorale sau deltoidiene ;

e) *Oculare :* pe lîngă alterațiile descrise anterior s-a mai semnalat colobom cristalinian sau irian.

**Prognosticul** în general este variabil, fiind cunoscute cazuri care au trăit pînă peste 80 de ani, dar totuși este rezervat, putînd apărea morți subite datorită modificărilor cardiace și/sau aortice, de tip anevrismal.

**Aspecte genetice :** maladia are o distribuție egală pe cele două sexe, în timp ce complicațiile aortice sînt mai frecvente la bărbați. Pe lîngă europeni, boala a fost constatată și la negri, chinezi, japonezi, hinduși etc. (Mc.Kusick). Aproximativ 15% din cazuri apar fără o agregare familială. În forma sa completă, boala constituie o raritate, dar formele minore, oligosimptomatice probabil sînt mai frecvente. Frecvența estimată statistico-genetic se apreciază pentru aceste forme la 1,5% din populație (Mc.Kusick).

Modalitatea de transmitere este autosomal dominantă, consanguinitatea paternală fiind rar observată. Sînt însă cazuri în care transmiterea apare cu caracter recesiv, ceea ce atrage atenția asupra unor mutații spontane, datorită probabil complexității fenomenelor genetice care stau la baza unei complexități biochimico-enzimatice privind sinteza colagenului.

În afară de pedigreurile genetice, o probă categorică privind agregarea familială este dată de cele trei cazuri în care afecțiunea a fost observată la gemeni (Mc.Kusick).

Ectopia cristaliniană constituie un simptom important, mai ales dacă se asociază unei staturi longiliniare, cu membre lungi și subțiri, cu o musculatură hipoplazică, torace infundibuliform, picioare plate etc. Diagnosticul devine cert odată cu apariția semnelor cardioaortice. De remarcat că modificări staturale identice pot fi date și de o pubertate întîrziată, cu atît mai mult, cu cît ea poate fi asociată și de defecte ale toracelui. Incompatibilitatea de Rh sau infecțiile intrauterine de rubeolă pot produce defecte staturale de același tip asociate uneori chiar cu malformații cardiace, dar lipsește ectopia cristaliniană.

Multe din simptomele sindr. Marfan pot apărea izolate: torace infundibuliform, scolioza, miopia, herniile. Ectopia cristaliniană poate apărea asociată și unui nanism precum și în sindromul Weill-Marchesani (Marchesani), care se distinge printr-o statură mică, nas rotunjit, mîini scurte și „cărnoase". De menționat că în cadrul acestui sindrom s-a descris ca și în sindromul Marfan prezența sporadică a unor defecte cardiace (duct arterial).

Relația sindr. Marfan cu boala Erdheim (necroza chistică a mediei aortice): boala Erdheim este cunoscută mai ales de morfopatologi. Ea poate fi familială sau aparent cîștigată. Simptomele clinice și anatomo-patologice cardioaortice sînt apropiate de ale sindromului Marfan, dar lipsește cortegiul simptomatic general descris. S-ar putea ca defectul metabolic să fie identic.

Privind modificările cardioaortice, sindromul Marfan trebuie diferențiat și de sifilisul cardioaortic, reumatism și endocardita bacteriană.

## MORFOPATOLOGIA

Modificările anatomopatologice macroscopice cele mai evidente se observă la nivelul aortei, sub forma anevrismului disecant (disecția aortică), cu modificări maxime la nivelul mediei și al valvulelor aortice, constatîndu-se o dilatare difuză a porțiunii ascendente cu insuficiență orificială.

Histologic, se constată o sărăcire în fibrele elastice, care totodată apar fragmentate și întortochiate, dispersate într-un țesut muscular neted hipertrofiat. Se mai constată augmentarea fibrelor de colagen, dilatarea vaselor nutritive ale aortei („vasa vasorum") din adventiție și din medie, precum și apariția unor formațiuni chistice pline de o substanță mucinoasă, metacromatică. Peretele aortic este mai gros, dar funcțional lipsit de rezistență și elasticitate. Se pare că fenomenul inițial constă în necroza chistică a mediei, analog cu boala Erdheim. Modificări identice pot fi observate și în peretele arterei pulmonare, uneori chiar mai pronunțate decît în al aortei (TUNG). Localizarea preferențială la nivelul aortei ascendente se poate explica prin solicitările hemodinamice excepțional de intense a acestei porțiuni, fenomen reflectat și prin simptomele clinice mai rapid evolutive față de artera pulmonară.

La nivelul valvulelor se constată îngroșări fibromixomatoase marginale, uneori cu lacune umplute de un material bazofil omogen analog

cu cel din chisturile mediei aortice. Pierderea elasticității duce probabil la prolapsurile amintite anterior și la insuficiența valvulară. Pe modificările mixomatoase aminitite, grefarea unei endocardite este mult facilitată. Ca excepție, s-a mai descris și calcificarea și chiar osificarea orificiului mitral. De menționat este faptul, că aceste calcificări pot fi prezente și în piele cît și în peretele arterial al bolnavilor de pseudoxantom elastic (Căpușan, și colab.) (o altă conjunctivoză cu afectarea sistemului elastic). Defectele de conducere intracardiacă se pot interpreta prin îngustarea evidentă a arterelor miocardice nutritive ale nodulilor sinusali și ale ramurilor de conducere, care prezintă degenerescența mediei și prolifearea intimei. Modificările sînt prezente și în arteriolele miocardice și pulmonare, uneori în cele splenice, carotidiene, renale, mezenterice etc., cu necroza mediei și o disecție consecutivă.

La nivelul ochilor, hipoplazia mușchilor dilatatori irieni explică mioza și răspunsul redus la midriatice.

## DEFECTUL METABOLIC

Bacchus a constatat un nivel scăzut al seromucoizilor, dar rezultatele n-au fost confirmate de Leeming și McKusick. Prockop și Sjördsma au identificat creșterea eliminării urinare de hidroxiprolină legată de peptide (normal între 16—34 mg/24 ore, în sindromul Marfan între 38—98 mg), care s-a dovedit neinfluențată de aportul alimentar, dar fenomenul nu este specific, fiind prezent și la tinerii în plină dezvoltare fizică.

Aspectul histologic al leziunilor aortice sugerează o diselastoză (defect fundamental al fibrelor elastice), fibrele elastice suferind o degenerescență localizată mai ales la nivelul solicitărilor hemodinamice maxime: aorta ascendentă, artera pulmonară. Fibrele musculare din media arterială, ancorate pe lamelele elastice afectate, suferă un proces de colaborare și de dezorganizare, fenomen care progresează și produce hiperplazia miofibrilelor. Ulterior apar și procese reparative de scleroză, cu cicatrici histologice.

Modificările histologice pledează pentru o afecțiune metabolic-familială sistemică de colagen și mai ales de elastic, care poate explica relaxarea capsulelor articulare, ale ligamentelor și altor structuri conjunctive de rezistență.

Modelul eperimental al sindromului Marfan este realizat prin intoxicația cu beta-amino-propionitril (substanță activă din semințele de Lathyrus odoratus) la șobolani, cu cifoscolioză, hernii spontane și anevrism aortic. Defectul metabolic identificat în latirism, constă în deficitul de legături colaterale dintre fibrilele de colagen, fenomen comparabil cu cel din sindromul Marfan (Gross). Ca și în modelul experimental, creșterea mucopolizaharidelor din peretele aortic uman, posibil reoglindește același defect, în formarea legăturilor colaterale dintre fibrilele de colagen.

Defectul metabolic fundamental este deosebit de dificil de identificat, datorită complexității biochimice a matricei conjunctive extracelu-

lare, fiind cunoscute cel puţin 5 tipuri de colagen uman, cu o distribuţie variabilă pentru fiecare tip de ţesut conjunctiv şi pentru o anumită vîrstă.

Aceste tipuri pot fi însă influenţate atît de medicamente, cît şi de bolile intercurente, întrucît sistemul conjunctiv posedă o plasticitate greu de urmărit. Biosinteza colagenului pe lîngă etapele de sinteză (transcripţie şi translaţie) implică cel puţin 11 enzime, 13 cofactori şi încă 9 etape neclarificate (McKusick).

Pentru sindromul Marfan, de o importanţă deosebită sînt procesele prin care legăturile covalente dintre lanţurile de procolagen (din interiorul triplului helix şi dintre filamentele adiacente tripluhelicoidale), instalate după fibrilogeneză, lipsesc în fibrele din matricea extracelulară. Aceste legături depind de factori numeroşi, influenţaţi de relaţiile cu celulele conjunctive, de viteza fibrilogenezei, compoziţie de aminoacizi, tensiunea parţială locală a oxigenului, bogăţia în vitamina C etc.

Se ştie de mulţi ani că fracţiunea extractibilă cu mijloace fiziologice (soluţii saline) din colagenul bolnavilor din sindromul Marfan este mult mai multă decît la indivizii normali. Acest fenomen apropie sindromul Marfan de latirism. Privitor la alteraţiile ţesutului elastic, ele sînt reoglindite şi prin eliminarea urinară crescută a desmozinei, aminoacid caracteristic pentru legăturile interfibrilare din ţesutul elastic (Peyritz şi McKusick ; Boucek şi colab.).

Un alt model experimental este realizat de către colageneza prin deficit de cupru la porcine tinere, la care apar rupturi aortice spontane ale aortei, datorită defectelor din tunica elastică precum şi augmentarea mucopolizaharidelor din peretele vascular.

În sindromul Marfan, Tjio a descris aberaţii cromozomiale (sateliţii giganţi), dar observaţia n-a fost confirmată (McKusick).

## TRATAMENTUL

Intervenţiile chirurgicale suferite de bolnavi se vindecă normal. Medicamente care ar putea influenţa defectul fundamental, încă nu se cunosc. Ectopia cristalinului se poate corecta prin ablaţia chirurgicală, care deseori este urmată (datorită şi miopiei) de către dezlipiri de retină. Eforturile şi traumatismele pot precipita dislocarea cristalinului, apariţia de hernii sau deteriorarea leziunilor cardio-aortice. Reumatismul poliarticular acut, se grefează cu uşurinţă pe fondul bolii, avînd o evoluţie mai gravă. Graviditatea agravează starea arterelor şi a cordului.

## PSEUDOXANTOMUL ELASTIC

Pseudoxantomul elastic considerat iniţial ca o boală cutanată, pe măsura extinderii cunoştinţelor a fost recunoscut ca o conjunctivo-elastoză de sistem. Descris iniţial de Balzer (1884) sub titlul eronat de xantelasma din cauza culorii gălbui a leziunilor cutanate ţesutul elastic nativ are o culoare galben-citreină), cu toate că biopsia n-a relevat prezenţa celulelor spumoase ci din contra alteraţiile de elastic, eroarea a fost con-

ţinuată de Chauffard (1899), care face o prezentare completă a tabloului clinic, dar sub denumirea de xantelasma diseminată fără insuficienţă hepatică. Cel care a stabilit că alteraţiile primordiale aparţin elasticului a fost Darier (1896). O etapă nouă în extinderea sindromului a fost realizată în 1929 de Esther Grönblad şi J. Strandberg care aproape simultan au arătat că asocierea striurilor angioide ale fundului de ochi cu leziunile cutanate, nu este fortuită ci aparţine aceluiaşi complex morbid, motiv pentru care unii şi azi, îi rezervă afecţiunii sistemice denumirea de sindrom Grönblad-Strandberg. În 1934 Terry identifică modificările arteriale regăsite de Urbach şi Wolfram la un caz autopsiat, găsind alterarea elasticului din tunica medie care se şi calcifică, fenomen distinct de ateroscleroză în care se afectează tunica arterială internă, pe care se depun steroli şi calciu.

Deja din 1940 pe baza a 140 cazuri comunicate în literatură Touraine stabileşte caracterul genetic al bolii, deosebind o formă monosimptomatică (numai cu leziuni cutanate sau oculare), una bisimptomatică (cu ambele afectări) şi una polisimptomatică (ambele citate plus afectări vasculare-arteriale periferice, cardiace, neuro-vasculare, vasculo-digestive etc.). Caracterul genetic e subliniat prin identificarea în literatură a cel puţin 18 gemeni afectaţi (Scholtz). Pope distinge în 1972 două tipuri genetice : unul cu transmisie recesivă iar altul cu una dominantă.

Cu totul particular e sindromul osteo-elastic (Terry) de asociere a pseudoxantomului elastic cu osteita deformantă Paget, din care Touraine (1941) a adunat din literatură 11 cazuri iar Căpuşan şi col. (1959) un număr de 17 cazuri, realizînd aşa-numitul sindrom osteoelastic. Din acelaşi cadru face parte şi asociaţia pseudoxantom cu osteopetroza Albers-Schönberg, prima observaţie pe plan mondial aparţinînd lui Căpuşan şi col. (1962) cu formare de ţesut osteoid în derm. De pseudoxantomul elastic s-au preocupat şi publicat în literatura noastră mai ales dermatologii (publicaţii în revista de Dermatologie): Vulcan şi Mureşan (1959), Căpuşan şi col. (1959), Duma şi col. (1964), Szeremy şi Mitaru (1968), Colţoiu şi col. (1973).

Clinic boala prezintă următorul tablou.

Pseudoxantomul elastic este o maladie care afectează tot ţesutul elastic al corpului.

Tabloul clinic este polimorf caracterizîndu-se prin trei categorii de manifestări : *cutanate, oculare* şi *vasculare.*

Leziunile P.X.E. pot fi mult timp neluate în seamă, prezentînd adesea doar un prejudiciu estetic, maladia fiind adesea descoperită (70%) din cazuri de oftalmolog. Frecvenţa maladiei este de 1/40 000—1/160 000 de obicei între 20—30 ani mai des întîlnită la femei decît la bărbaţi.

*Leziunile cutanate sînt :* papule şi macule, hiperlaxitate, calcinoză, leziuni capilare şi articulare, granulom inflamator (fig. 271, 276).

Leziunile maculo-papulare sînt : rotunde, de culoare galben pală, separate de piele aparent sănătoasă, dispuse uneori în placarde ; leziunile mucoase se prezintă ca mici ridicături galbene asemănătoare cu cele din maladia Fardices. Topografia lezională simetrică este caracteristică la nivelul pliurilor de flexie ale marilor articulaţii, pe feţele laterale ale gîtului ; la nivelul abdomenului sînt peri- şi subombilicale. Cele de la



Fig. 271.

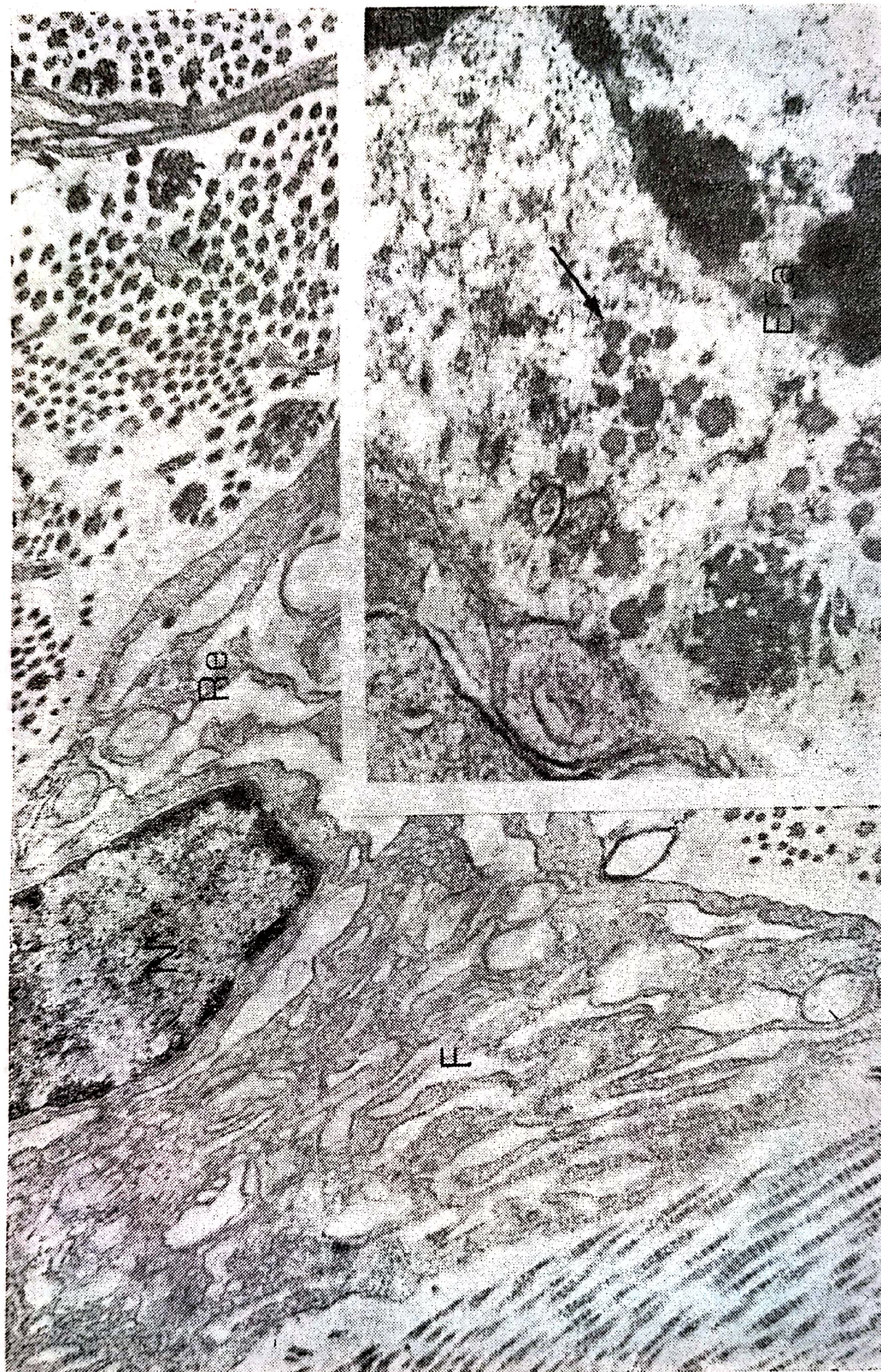



Fig. 272.

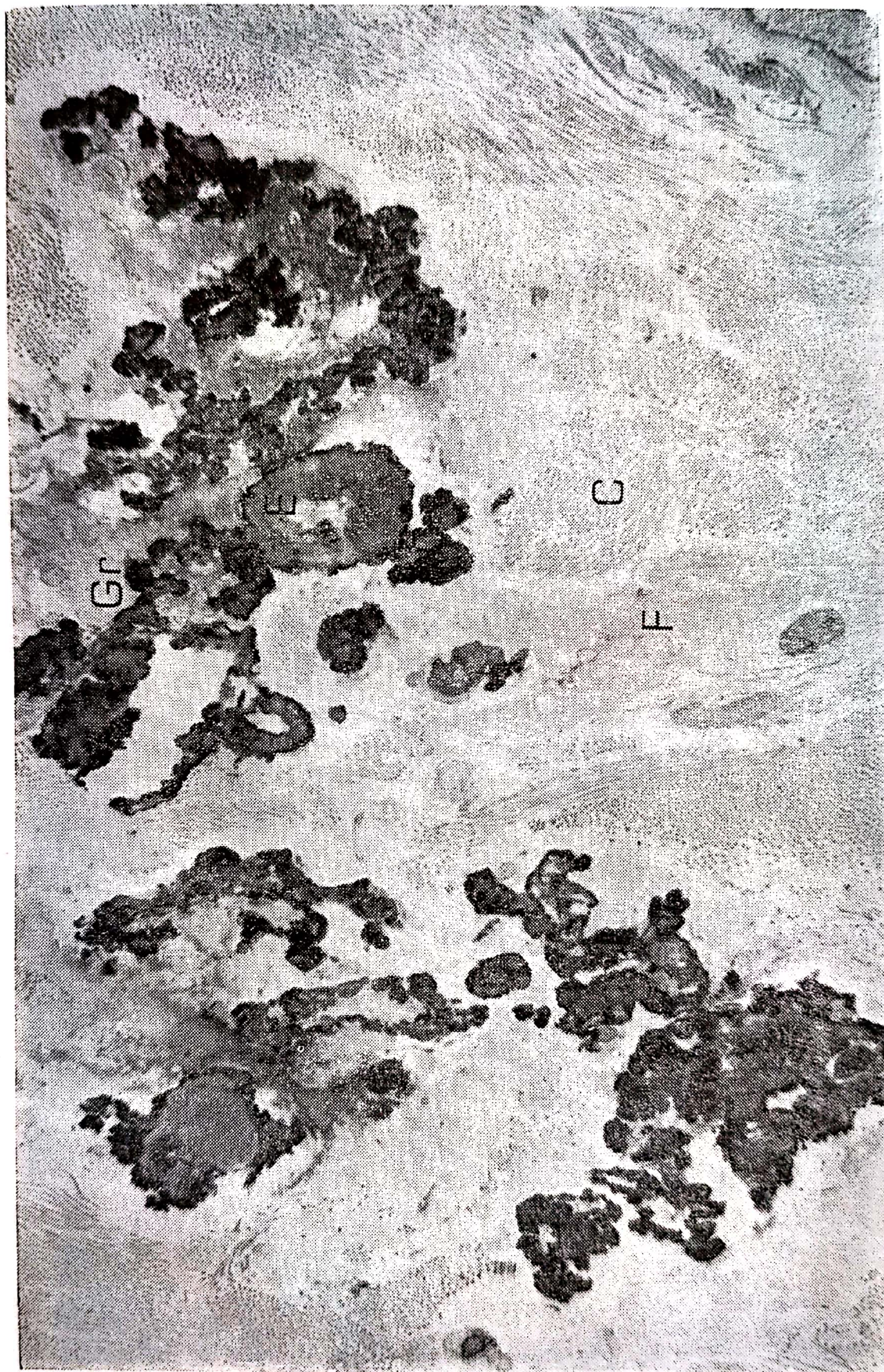



Fig. 273.




Fig. 274.

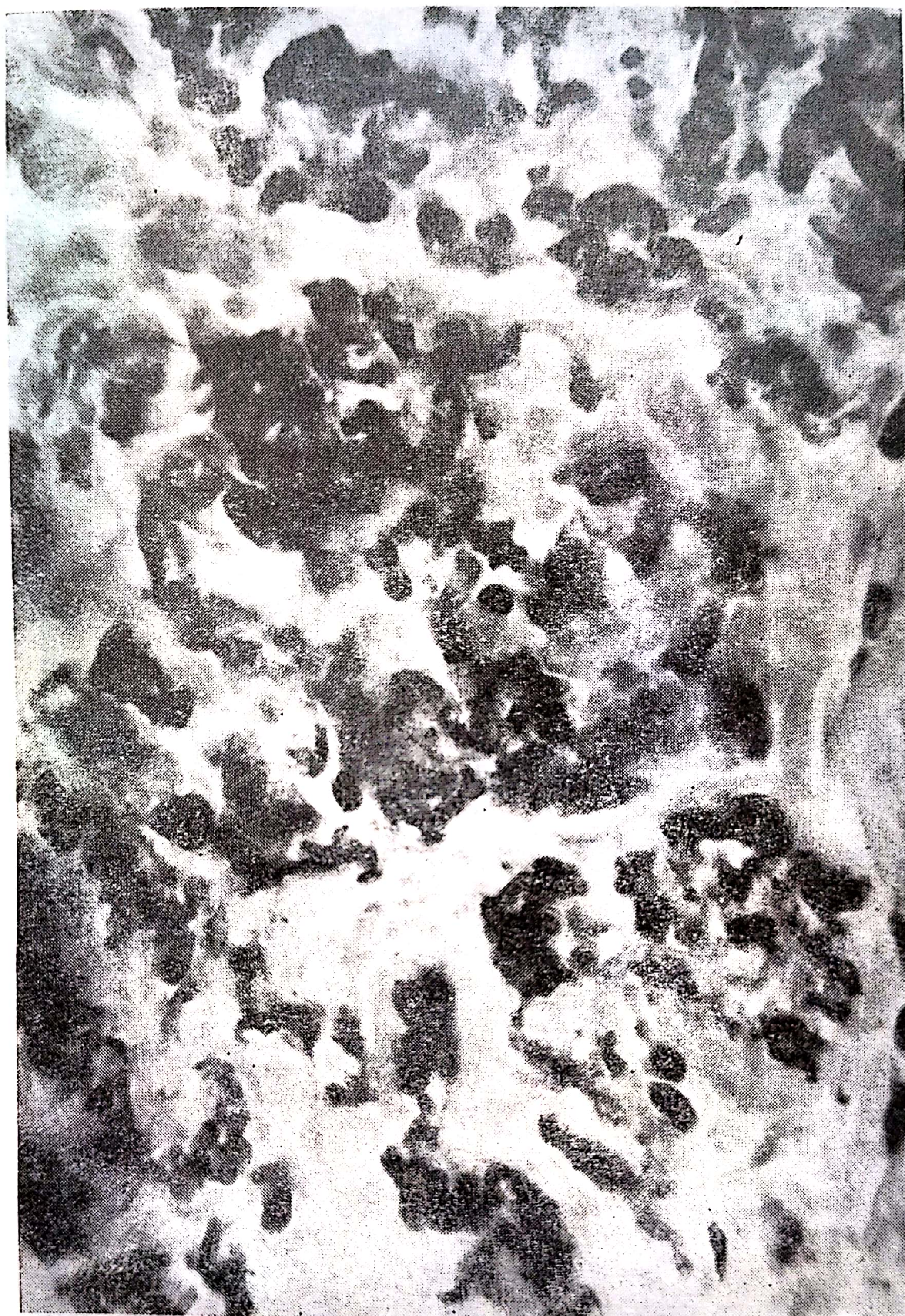


Fig. 275.

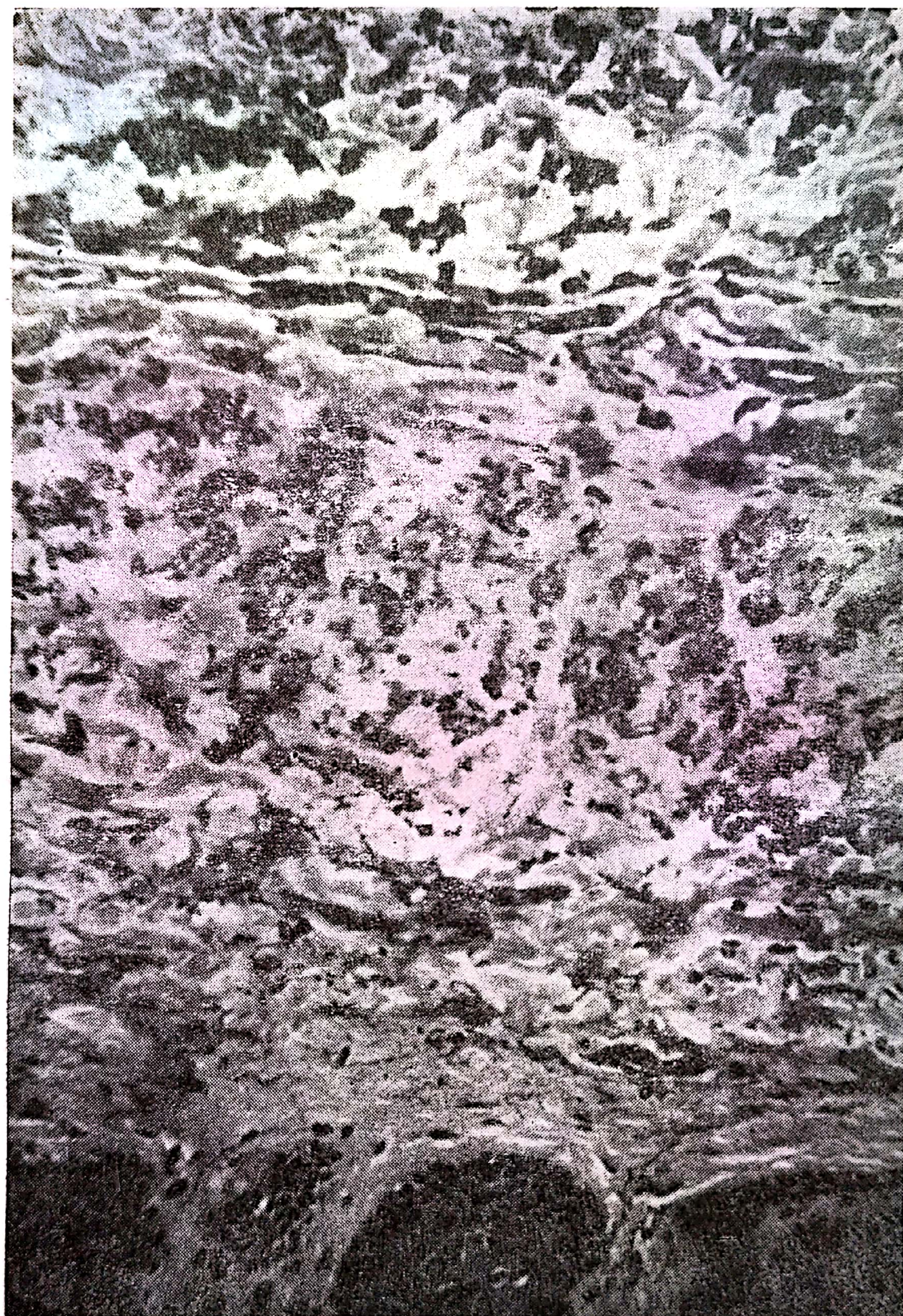


Fig. 276.

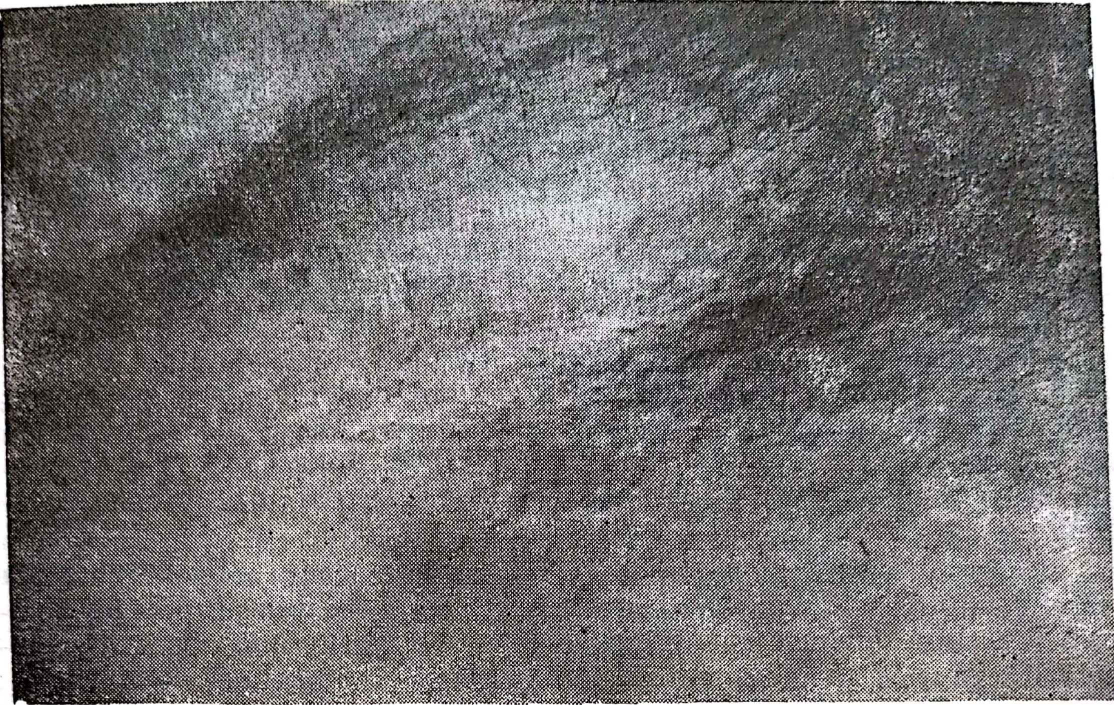


Fig. 277.



Fig. 278.

nivelul mucoasei bucale sînt simetrice interesînd vălul palatin, faringele gingiile etc.; mucoasa vaginală și rectală este de asemenea atinsă.

Hiperlaxitatea tegumentară este prezentă, pielea prezentînd un aspect flasc, plisat. Pope, care deosebește două forme de P.X.E., sub raport genetic, cu transmisie dominantă și recesivă arată că la tipul recesiv există o atingere difuză a tegumentului cu accent la pliurile de flexie iar în această formă hiperlaxitatea este foarte accentuată și cuprinde întreg tegumentul. Hiperlaxitatea mucoasă se manifestă prin prolaps (Tabbara), un văl palatin prea dezvoltat și necesită diagnostic diferențial cu cutis laxa.

Calcinoza cutanată este prezentă întrucît pielea conține de 8 ori mai mult calciu decît normal; deși în general pielea își păstrează elasticitatea datorită hiperplaziei elastice, apar totuși noduli, placarde și chiar mici tumorete calcinomatoase; cutaneografia îndeosebi relevă acest fapt. Se face diagnosticul diferențial cu sclerodermie și alte maladii calcifiante.

Leziunile vasculare cutanate se caracterizează printr-o hipertrofie a rețelei vasculare care se manifestă prin ectazii capilare, peteșii, echimoze, angioame stelare sau teleangiectazii. La nivelul mucoaselor teleangiectaziile sînt și mai evidente; pot apărea și manifestări de purpură; este menționat foarte rar și hematomul cutanat. Leziunile capilare sînt secundare alterării fibrelor elastice și depozitelor calcare. În formele teleangiectatice diagnosticul diferențial se face cu boala Rendu Osler.

Un infiltrat inflamator poate apare în jurul leziunilor papuloase, luînd uneori un aspect de granuloame asemănător cu cel întîlnit în elastoza perforantă serpiginoasă care adesea se asociază cu P.X.E.

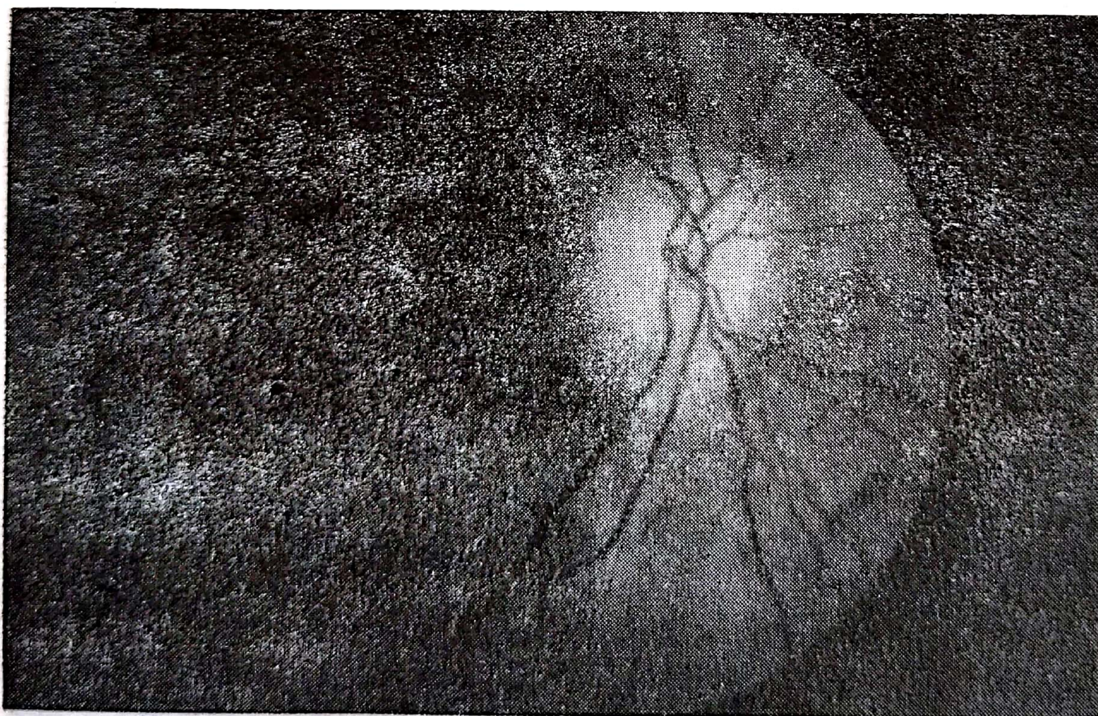


Fig. 279.

*Leziunile oculare* afectează în primul rînd lama vitroasă (cel de al patrulea strat al choroidei descris de Bruch în 1884), alcătuită dintr-un strat extern choroidian și unul intern retinian ectodermic, între care există o serie de fibre conjunctive ce le solidarizează.

Alterarea primară este la nivelul stratului mijlociu unde există și fibre elastice, fapt ce conduce la apariția de fisurări traduse clinic prin „striuri angioide" (ex : fund de ochi).

De asemenea apar leziuni de degenerescență maculară, atrofie a nervului optic și afectarea întregii strome coroidiene și corio-capilare însoțite de microhemoragii.

Sub raport clinic diagnostic aceste leziuni apar la examenul oftalmologic sub forma unor striații numite stări angioide ; descrierea lor a fost făcută de Bonnet în 1933 care le asemăna cu fisurile unui sol argilos. Adesea striile acestea alcătuiesc un inel peripapilar ; culoarea lor este roșie (tipul vascular) fie gri-albă datorită unor depozite hialine (tipul pigmentar). Apariția acestor strii este asimetrică, ele apar de obicei după hemoragii oculare urmare a unor contuzii minime ; evoluția lor este lentă, în puseuri progresive, putînd fi și staționare multă vreme, iar regresia lor este excepțională.

Într-o fază tardivă leziunile de corioretinită pot masca aceste stări angioide.

Diagnosticul diferențial al acestor stări angioide din P.X.E. se face cu : liniile pigmentare din atrofia chiorioretiniană, cu pliurile pigmentare ale retinei descrise de Law, cu vergeturile lamei vitroase care pot însoți degenerescența maculară senilă.

În afara acestor strii angioide mai întîlnim printre leziunile oculare zone de culoare alb-gălbuie periferice sau centrale considerate fie secreții anormale de substanțe hialine (Magitot), fie formațiuni colagene (Babel), fie forme particulare de degenerescență printr-un proces de autodestrucție provocat de activitatea anormală a lizozomilor ; aceste leziuni care progresează prin apariția unui exsudat seros sau hemoragic pot determina chiar deslipiri de retină.

Se constată de asemenea procese de atrofie corioretiniană, hemoragii retiniene, leziuni maculare (degenerescența senilă, degenerescență disciformă posthemoragică, eredodistrofie corioretiniană ș.a.

Menționăm faptul că striile angioide le mai întîlnim într-o serie de maladii dintre care cităm : sindromul Ehler-Daulos (unde întîlnim și ptoză palpebrală, epicantus, strabism, luxație de cristalin), boala Marfan (ce prezintă îndeosebi luxație de cristalin), elastoza senilă, drepanocitoză, boala Paget.

Sub raport funcțional aceste leziuni histopatologice oculare din P.X.E. se traduc prin următoarele : cîmpul vizual fotopic este normal la început dar ulterior alterările maculare conduc la scotoame.

Acuitatea vizuală este scăzută putînd diminua pînă la 1/20 ; sarcina și menopauza constituie circumstanțe agravante. Se produce de asemenea alterarea cîmpului vizual scotopic ; limitele cîmpului vizual periferic sînt diminuate concentric fie regulat, fie neregulat ; acomodarea la întuneric se face mai greu iar simțul cromatic poate prezenta un deficit la culorile albastru și galben.

Un al treilea grup de semne clinice se datorește sindromului vascular și afectării viscerale.

Se constată la nivelul vaselor un proces de depunere de săruri de calciu ca alterarea limitantei elastice vitreene care devine îngroșată și calcificată, pe alocuri fragmentată. Apar de asemenea alterații de tip degenerativ sau scleros.

Semnele clinice la nivelul sistemului vascular sînt cele ale unei insuficiențe circulatorii periferice ; apare claudicația intermitentă de tip crural, nocturn, o răcire a extremităților, dureri poliartritice, senzație de gambe grele sau doar stare de fatigabilitate ; la membrele superioare apar parestezii, acrocianoză, diagnosticul diferențial făcîndu-se cu sindromul Raynaud.

Aceste semne pot evolua spre tromboze, obliterări, fenomene de ischemie acută. Pulsul poate diminua în intensitate pînă la abolire, unii autori numind P.X.E. maladia fără puls. Poate apare asimetria pulsului (diagnostic diferențial cu coarctația de aortă), tulburări oscilometrice, indurația și calcificarea unor artere, auscultația marilor trunchiuri arteriale relevînd existența unor zgomote, astfel încît studiul hemodinamicii este foarte important în P.X.E. Menționăm că circulația colaterală reglează în mare măsură aceste tulburări ceea ce explică absența multă vreme a tulburărilor funcționale.

Uneori în P.X.E. poate apare o hipertensiune arterială care prezintă îndeosebi riscul unor hemoragii retiniene sau cerebromeningiene ; acest sindrom hipertensiv s-ar explica prin stenoza și ocluzia arteriolelor renale prin pierderea elasticității și calcificare, leziuni consecutiv cărora apar tulburări de irigație renală.

Tulburările la nivelul cordului, aortei și coronarelor sînt mai puțin frecvente comparativ cu insuficiența vasculară periferică ce domină tabloul clinic. Se pot întîlni : suflu sistolic, leziuni valvulare îndeosebi mitrale, tulburări electrocardiografice, fenomene de insuficiență coronariană spastică care nu cedează la trinitrină. Aceste semne clinice își au explicația în apariția unor serii de leziuni histologice printre care cităm: hipertrofia colagenului și reducerea numărului de fibre elastice la nivelul endocardului, transformarea miocardului într-o tramă conjunctivo-elastică, asocierea leziunilor xantelasmice cu un grad de scleroză, cardiomegalie, valvule slab vascularizate, sclerozate și calcificate, hipertrofia fibrelor elastice la nivelul tunicii medii a aortei, fragmentarea intimei cu apariția unor plăci ateromatoase, leziuni coronariene.

În P.X.E. apar de asemenea manifestări neurologice de tipul: crize comițiale, migrene recidivante, parestezii, vertije, nistagmus spontan, sindrom vertebro-bazilar sau Barré-Lieu, manifestări psihice de tipul psihoză depresivă, paranoie, sindrom Korsakoff sau chiar hemoragii cerebro-meningiene subarahnoidiene. Aceste fenomene sînt urmarea leziunilor arteriolare cerebrale asemănătoare cu celelalte leziuni sistemice vasculare din P.X.E. ; de asemenea microhemoragiile prezente produc demielinizări ale celulelor nervoase ; totodată datorită pierderii elasticității vasele carotide și ramurile lor au o tendință la formarea de anevrisme iar vasele mici sînt sediul unor microanevrisme.

Tot în P.X.E. avem de-a face cu afectarea a numeroase organe atît la nivelul rețelei lor vasculare cît și în structurile lor elastice, ceea ce se traduce printr-un tablou clinic foarte polimorf.

În ceea ce privește aparatul digestiv un semn major este apariția hemoragiilor digestive difuze prin displazia țesutului elastic ; se caracterizează prin intensitatea foarte mare, tendința de recidivă, dispariția neașteptată, putînd fi declanșate de sarcină, administrarea de preparate salicilice, de unii alergeni sau de stres care acționează ca factori favorizanți. Diagnosticul etiologic este dificil și în ultimă instanță bioptic ; examenul histopatologic ne dă posibilitatea să excludem sindromul Ehlers-Daulos, boala Marfan, elastoza senilă, unde pot fi prezente de asemenea aceste hemoragii digestive.

Menționăm că histologic mucoasa gastrică prezintă leziuni ale elasticului de tipul celor descrise la piele și cord, apar plăci de gastrită atrofică, leziuni vasculare la nivelul stomacului și intestinului, îndeosebi de tipul angiom sau microanevrism calcificat, elastorexie mezenterică etc.

Clinic pot apare în afara hemoragiilor menționate și un sindrom de tip ulceros, de tip gastritic, de tip esofagian (reflux gastro-esofagian), de tip colitic cu diaree și constipație.

Ficatul sub raport clinic poate prezenta următoarele aspecte patologice : icter recidivant, hepatita cronică, hepatomegalie, tulburări hepato-biliare, ciroză hepatică de tip vascular ca urmare a leziunilor vasculare hepatice, leziunilor de scleroză, steatoză hepatică și alterărilor hepatocitelor periangiomatoase ; în literatură se descriu și 5 cazuri de angioame hepatice.

La nivelul pancreasului apar alterări ale sistemului trabecular interacinos care conduc la retracții capilare, ale canalelor excretoare și îndeosebi ale insulelor Langerhans favorizînd apariția diabetului.

La nivelul aparatului respirator pot apare : epistaxis bronșiectazie, emfizem pulmonar, hemosideroză idiopatică ca urmare a leziunilor structurilor conjunctivo-elastice și vasculare de tip sistemic din P.X.E.

Hematuria poate fi de asemenea prezentă în P.X.E. consecutiv leziunilor vasculare renale.

Sistemul endocrin este afectat ; la nivelul tiroidei leziunile îndeosebi vasculare pot conduce la hipotiroidie sau tireotoxicoză ; hipofiza este rar incriminată citîndu-se doar cîteva cazuri de acromegalie și infantilism pituitar, privitor la suprarenale se citează un caz de hiperaldosteronism cu leziunile la nivelul arterelor suprarenale ; biopsia testiculară bilaterală indică o degenerscență elastică, țesut interstițial fibros, leziuni vasculare tipice iar spermograma arată o oligoastenoteratospermie iar clinic un hipogonadism ; ovarele sînt atrofice și se constată tulburări de ciclu menstrual, aspect infantil android al caracterelor sexuale secundare, sterilitate sau o fertilitate scăzută.

Tot în P.X.E. există o importantă participare a sistemului osos.

Depozitele calcice pot lua amploarea unui veritabil sindrom osos. Astfel pot apare forme tumorale ale unei calcinoze cutanate indolore, mobile, multiple, voluminoase situate la nivelul articulațiilor cărora le limitează mișcările ; totodată pot fi noduli calcinoși subcutanați, diseminați. Histologic prezintă calciu amorf, țesut fibros dens și de granulație cu celule epiteleoide și macrofage.

Apar totodată hiperostoze la nivelul diferitelor oase și chiar a craniului, angioame cavernoase la nivelul vertebrelor, osteite aseptice ca urmare a tulburărilor vasculare și a hipercondensării și demineralizării osoase, alterări ale ligamentelor articulare bogate în fibre elastice, precum ligamentele galbene și consecutiv clinic apariția unei spondilartrite anchilozante, cifoscolioze deformante, poliartrite reumatoide, necroze aseptice ale cartilajelor de creștere ca urmare a unor afectări vasculare și consecutiv tulburări de creștere.

Se poate conchide că această maladie a țesutului elastic poate fi plasată în cadrul conjunctivozelor alături de boala Ehlers-Danlos, Marfan, drepanocitoză, boala Paget și osteoscleroză. Afectarea este ubicuitară atît elastică cît și conjunctivă, iar diagnosticul diferențial se face cu o multitudine de maladii ce prezintă semne pe care le întîlnim și în P.X.E.

Sub raport etiopatogenic este o displazie de țesut elastic cu alterarea elastinei în fază precoce probabil la nivelul precursorilor polipeptidici, tulburări care se asociază cu calcificări la nivelul $\alpha_2$- elastinei.

## TRATAMENT

Este simptomatic. În caz de semne arteritice se poate face un tratament ca pentru arteritele degenerative (magneziu flavonic, tocoferol ș.a.). Se corectează valorile colesterolului și ale glicemiei dacă este cazul.

Anticoagulantele și derivații de rezerpină prezintă riscuri hemoragice și trebuie utilizați cu prudență.

Crizele comițiale beneficiază de tratamentele obișnuite.

Pentru calcinoza cutanată și pentru celelalte procese de calcificare tratamentul cu calcitonină se pare că dă bune rezultate (3 unități calcitonină/kilocorp — 30 zile) putînd fi socotit un tratament de viitor diminunînd net procesul de calcificare al fibrelor elastice.

Pentru leziunile vasculare (cerebrale, arteriopatii, H.T.A.) ca și pentru protecția retinei trebuie evitate traumatismele și eforturile fizice.

Pentru tulburările digestive se recomandă un tratament antiacid și protector al mucoasei digestive. Conduita în hemoragie digestivă impune inițial transfuzie pentru restabilirea hematocritului și anemiei. Cura chirurgicală nu rezolvă decît parțial și temporar aceste tulburări.

## MALADII ÎNRUDITE CU P.X.E.

1. Forme de P.X.E. asociate cu *sindromul Ehlers-Danlos* sau cu maladia *Marfan.*

2. Asocieri morbide cu o afectare marcată a *sistemului cardiovascular* la nivelul coronarelor sau a endocardului parietal sau valvular. Se poate realiza o reală valvulopatie anatomică (Coffman).

Apar similitudini histologice și clinice cu fibroelastoza endocardică caracterizată de asemenea prin proliferarea importantă a fibrelor elastice ale endocardului, apropierea dintre cele 2 maladii putînd sugera o etiopatogenie comună. Fibroelastoza după ultimele date este consecința

unei infecţii virale cu virus Coxsackie B fapt ce este incriminat de unii autori şi pentru P.X.E.

În ce priveşte alteraţiile arteriale din P.X.E. apar o serie de aspecte comune cu arterioscleroza juvenilă Mönckeberg, ambele apărînd la vîrsta tînără, avînd alterări specifice ale fibrelor elastice din peretele arterial şi impregnaţiuni calcare ale acestor fibre. De asemenea cu ambele maladii se asociază uneori boala Paget.

3. O altă asociaţie este între P.X.E. şi *boala Sharp* (calcificare arterială heredo-familială).

De asemenea acrocianoza familială este o entitate ce poate fi socotită înrudită cu P.X.E. în care am găsit uneori acest semn ca unică manifestare clinică în familie.

Afectarea ligamentelor galbene în P.X.E. indică înrudirea acestuia cu cifosocolioza senilă (Szymansky Caro) şi cifoscolioza juvenilă extensivă (Bergfors).

4. De asemenea tot în cazul maladiilor înrudite mai subliniem pe baza experienţei personale că P.X.E. poate agrava evoluţia *reumatismului acut*, a altor conjunctivoze, a lupusului eritematos, a artropatiei deformante, a poikilodermatomiozitei etc.

5. În sfîrşit este necesar să mai emitem cîteva consideraţii asupra *sindromului osteo-elastic*, asupra asocierii P.X.E. cu osteita deformantă Paget şi cu osteoporoza Albers-Shönberg.

Absenţa elasticului în os (Woringer) şi prezenţa colagenului au ridicat o serie de probleme privind această asociaţie morbidă. Ulterior Moretti arată existenţa unor alteraţii specifice P.X.E. decelate în peretele unei arteriole intraosoase, într-un caz de maladie Paget, ceea ce nu poate explica vascularizaţia abundentă a osului în această boală, aceeaşi leziune neputînd provoca şi ischemie (în P.X.E.) şi hipervascularizaţie (în boala Paget).

După părerea noastră explicaţia unor elemente etiopatogenice comune a acestor maladii ar rezida în tulburările metabolice ale ţesutului conjunctiv. Ipoteza aceasta îşi are următoarea argumentaţie :

Este bine cunoscut că fibrele elastice sînt compuse dintr-o substanţă axială proteică (elastina) înconjurată de un strat mucopolizaharidic (elastomucina).

Graham arată creşterea semnificativă a mucopolizaharidelor în leziunile cutanate din P.X.E.

De asemenea că elastomucina se încarcă cu săruri de calciu, fier şi cu grăsimi. Ea funcţionează astfel ca o veritabilă răşină schimbătoare de ioni cu afinitate fizico-chimică polivalentă.

Ori o asemenea substanţă exită şi în matricea osoasă avînd un rol expres în procesul de osificare şi îndeosebi în procesele de precipitare a sărurilor fosfocalcice.

La aceasta se adaugă faptul că elastina nu este decît un mucopolizaharid.

Se poate deci conclude că fibrele elastice prin caracterul lor mucopolizaharidic sînt corespunzătoare prin afinităţile lor biochimice cu matricea osoasă unde în loc de structuri fibrilare ca în tegument avem o dispersare a acestei substanţe mucopolizaharidice. Astfel patogenia sindromului osteoelastic privit ca maladie de conjunctiv, recunoaşte aspecte

de osificare de ordin metabolic la nivelul tegumentului și tulburări de osificare scheletice. P.X.E. este o dismetabolie a mucoizilor osificabili avînd astfel un caracter sistemic explicîndu-se în acest mod aceste înrudiri morbide cu elemente etiopatogenice comune.

## SINDROMUL EHLERS-DANLOS

Este descris încă din sec. XVI în mod sporadic drept curiozitate clinică, iar bolnavii au fost numiți „oameni de cauciuc".

Ehlers (1901) a fost primul care a atras atenția asupra hiperlaxității articulare și cutanate însoțită de hemoragii subcutane. Davlos (1908) a completat tabloul clinic prin descrierea de tumorete cutanate. Înaintea lor, Cernogubov (1891) le-a sesizat și descris detaliat dar din păcate contribuția lui nu a fost suficient sesizată.

### MANIFESTĂRILE CLINICE

1. **Cutanate.** Se caracterizează prin hiperextensibilitate cutanată — dar nu și relaxare (spre deosebire de cutis laxa). Totodată pielea e fragilă și apar plăgi după traumatisme minore, plăgi care devin larg deschise fiind nevoie de suturarea lor ; deseori se produce dehiscența suturilor, alteori a cicatricelor postoperatorii. Plăgile sîngerează uneori abundent ridicînd problema unor coagulopatii. Frecvent apar hematoame posttraumatice care se organizează fibros și se calcifică. În jurul articulațiilor se dezvoltă „pseudotumori moluscoide" mai ales la genunchi, călcîi și coate.

Se observă și tumorete mici și mai diseminate care la examenul histologic se dovedesc hernieri intradermice de țesut gros analog nevului lipomatos superficial (descris de Hoffman și Zurhlle).

Pot apărea și depozite calcare subcutanate.

Alt tip de modificări apar la nivelul pielii genunchilor, coatelor și a regiunii pretibiale : se observă o atrofie cu hiperpigmentație pe care apar cicatrici atrofice asemănătoare cu vergeturile sau o stare de porchilodermie (piele „pestriță" cu atrofii, teleangiectazii, pete hipo- și hiperpigmentate). În aceste regiuni pot apare tumori moluscoide (moi) ce se formează probabil după hematoame organizate fibros.

Pot apărea leziuni buloase posttraumatice asemănătoare cu cele din epidermioliza buloasă.

Hiperelasticitatea poate interesa și cavitatea bucală (buzele și limba, cu al cărei vîrf bolnavii își pot atinge vîrful nasului). Se observă frecvente anomalii dentare, asociate cu o boltă palatină ogivală, semne care pînă la descoperirea acestei boli erau interpretate ca pledînd pentru un sifilis congenital.

Pielea palmelor și plantelor pare „în exces" ca o mănușă laxă, urechile sînt căzute „în ansă" sau pot fi extinse, învîrtite, plicaturate etc.

S-au descris și forme cu hiperelasticitate cutanate localizate la un umăr cu formațiuni de „sferule". Acrocianoza familială este prezentă

de asemenea, asociată uneori cu crampe în membrele inferioare care cedează paradoxal la chinină.

Se observă frecvente sîngerări (gingivoragii spontane sau după pierderea dinților, după extracții sau postoperatorii, hemoragii prelungite postpartum, melenă) care ridică deseori problema unei coagulopatii familiale de tip hemofilie dar cu testele de coagulare normale.

Deseori există o fragilitate capilară dovedibilă prin testul garoului. Sporadic s-a identificat o deficiență de tromboplastină (factorul IX), de retracția cheagului ; efectuarea tratamentelor chirurgicale ridică dificultăți serioase.

Se observa des ectazii varicoase.

2. **Sistemul osteoarticular.** Una din caracteristicile esențiale ale bolii constă în hiperextensibilitatea articulară ceea ce permite adevărate „performanțe de circ". Ele sînt însoțite frecvent de efuziuni traumatice sau chiar hemartroze.

Relaxarea articulațiilor genunchilor poate produce tulburări de mers. Se observă luxații frecvente ale șoldului, umărului sau altor articulații.

Degetele mîinilor pot fi hiperflectate cu ușurință ; s-au descris și sinostoze radio-ulcere sau în alte părți și uneori cifoscolioze.

3. **Leziuni oculare :** strabism, epicant, sclerotica albastră, microcorneea cu miopie, glaucom, keratocornus, ectopie cristaliniană. Mai pot apare și retinite pigmentare sau chiar dezlipiri de retină.

4. **Modificări viscerale.** Sînt deseori prezente dar n-au fost suficient investigate. Ele se caracterizează prin hiperelasticitatea conjunctivului : hernii diafragmatice, eventrații, ectazii segmentare, diverticuli gastro-intestinali, anevrisme disecante (similare cu cele din boala Marfan), malformații cardiace congenitale (duct atrio-ventricular etc.), megaesofag, megatrahee, megacolon, emfizem mediastinal repetat, pneumotorax spontan, perforație intestinală spontană.

S-au mai descris : bloc de ramură (pe EKG), rupturi posttraumatice de artere, anevrisme intracraniene. Sistemul nervos central nu e alterat, rinichii pot prezenta o acidoză tubulară.

S-au mai descris și asocieri cu P.X.E., cu osteogeneza imperfectă sau cu boala Marfan.

## ASPECTE HISTOPATOLOGICE

Constatările autorilor sînt destul de discordante ; unii, majoritatea, descriu augmentarea țesutului elastic cutanat, alții îl găsesc normal (Parting) sau diminuat (Bracon și Stock). Colagenul se pare că apare diminuat. La microscopia electronică fibrele de colagen apar normale.

La microscopia „de baleiaj" se observă o dispariție dezordonată a fibrelor analoagă cu dermato sparaxisul (discutat în cadrul bolii Marfan) al animalelor (Jadsen).

Se pot observa tegumentar aglomerări giganto-celulare ; nodulii (sferulele) subcutanați apar ca și chisturi grăsoase, cu tendința la calcificare. Tumorile moluscoide apărute la locurile de presiune sînt elastice. Unii autori (Sulică și colab. — pe 58 bolnavi) au constatat variații

largi calitative şi cantitative. Fibrele conjunctive şi elastice deseori au fost subţiri şi fragmentate, grosimea dermului era uneori diminuată, iar în alte cazuri fibrele colagene reduse şi înlocuite cu fibre elastoidotice similare cu elastoidoza actinică. Autorii conclud că nu există manifestări histologice strict specifice pentru fiecare din cele 8 tipuri clinico-metabolice (Hollister) descrise în prezent în literatură.

Menţionăm faptul că modificările clinice de hiperelasticitate sugerează o hipertrofie a elasticului cutanat şi articular deşi aceasta nu s-a confirmat histologic. Se pare că totuşi defectul aparţine mai mult de fibrele conjunctive care sînt lipsite de rezistenţa normală. Elasticul ar putea în aceste condiţii să fie hipertrofiat compensator faţă de defectul de colagen.

Hale şi Saxl au demonstrat că nivelul seric al inhibitorului elastinei (enzima elastolitică) în sindromul Ehlers-Danlos este de 50—100 ori mai mare ca la indivizii normali ceea ce arată posibilitatea hiperplaziei elastice.

### FRECVENŢA IN GENETICA AFECŢIUNII

Afecţiunea nu e des observată fiind cunoscute în literatură numai cîteva sute de cazuri.

Afecţiunea are un caracter net ereditar. Johnson şi Falls revizuind cazurile publicate în literatură au subliniat caracterul familial al afecţiunii găsind în 16 familii 80 de indivizi atinşi de boală cu o modalitate de transmisie dominantă, cu o anumită rată de consanguinitate şi o anumită preponderenţă masculină. Sînt cunoscute familii afectate în 3, 4 sau chiar 6 generaţii (Mc. Kusick), dar cu o frecvenţă mai redusă decît în boala Marfan.

Unii autori mai nou au arătat că există un polimorfism clinic corespunzător unei eredităţi variabile, putîndu-se emite ipoteza unui sindrom E. D. poliformic ; diferenţele în aspectul clinic pot fi date de modificările patalogice ale metabolismului colagenic reflectate prin organizarea şi starea funcţională a colagenului.

Hollister a izolat recent după aspectul clinic şi defectul metabolic cît şi modalitatea de transmitere, 8 tipuri de sindrom Ehlers-Danlos. Această clasificare este în măsură să dea o explicaţie atît variaţiilor în histopatologie cît şi în variabilitatea de transmitere.

Clasificarea realizată este următoarea :

I. **Tipuri cu transmitere dominantă**

**S.E.D. tip I :** formă gravă cu pielea foarte extensibilă, fragilă şi cu cicatrice, articulaţii hiperextensibile, naşteri premature prin ruptura membranelor ; ţesuturi friabile.

**S.E.D. tip II :** forma „mijlocie" : extensibilitate cutanată şi articulară uşor crescută, uneori localizată numai la mîini şi picioare ; ţesuturile nefriabile.

**S.E.D. de tip III :** anomalii minore, articulaţii hiperextensibile, ţesuturi nefriabile.

**S.E.D. de tip VIII :** pielea cu o hiperextensibilitate şi o fragilitate moderată, cu cicatrice, hipermobilitate articulară moderată.

II. **Tipuri autosomal-recesive**

**S.E.D. tip IV :** echimoze arteriale, piele palã, leziuni asemănătoare cu tipul III, cicatrici în zonele proeminente.

**S.E.D. tip VI :** tipul ocular cu leziuni şi semne din categoria deficienţelor menţionate la clinica bolii şi îndeosebi sclerotica albastră. Piele palidă, hiperextensibilă, fragilă, articulaţiile moderat relaxate, scolioză. Apar deficienţe de lizil-hidrokilază necesar pentru legăturile colaterale ale fibrelor de colagen.

**S.E.D. tip VII :** similar cu dermato-sparaxisul animalelor cu deficienţă de procolagenpeptidază ; pielea moderat hiperextensibilă şi fragilă, articulaţiile foarte relaxate ; deficienţe în procolagen N-peptidază cu urmări în ordonarea paralelă a fibrelor conjunctive.

Mai apar leziuni de periodontită severă, liză alveolară, cădere prematură a dinţilor.

III. **Tipuri legate de sex** (X)

**S.E.D. V :** piele hiperextensibilă, fragilă, articulaţiile moderat relaxate, defecte cardiace congenitale (valvule relaxate), statură mică, hernii inghinale, excreţie urinară crescută de glicozizi, de hidroxilizină. Deficienţa în liziloxidaza necesară dezaminării oxidative a lizinei şi hidroxilizinei cu rol în stabilirea legăturilor colaterale a fibrelor elastice.

## RELAŢIILE SINDROMULUI EHLERS-DANLOS CU ALTE COLAGENOZE

— Sînt cunoscute sindroame de suprapunere cu *pseudoxantomul elastic.*

— Asociere cu *cutis laxa :* se caracterizează prin plicaturări grosolane, la care se poate asocia emfizem ; se descriu forme primitive şi secundare postinflamatorii ; se asociază şi alte distrofii ale elasticului (prolaps uterin, abdomen relaxat etc.).

— *Sindromul Bonnevie-Ullrich-Turner* e asociat deseori cu o hiperelasticitate articulară, cu pielea palmo-plantară relaxată şi adînc cutată, „peterigion colli" (pliuri proeminente latero-cervicale) — se caracterizează prin nanism, degenerarea gonadelor, malformaţii cardiace (mai ales de arteră pulmonară), fenotip feminin cu formulă cromozomială masculină.

Tratamentul este asemănător celui din P.X.E.

## PIELEA RELAXATĂ*

(Sinonime : cutis laxa, chalazoderma, dermatochalazis)

**Manifestări clinice caracteristice :** Piele lipsită complet de elasticitate, subţire, flască, atîrnînd în pliuri de dimensiuni variabile, pînă la desfigurarea regiunii. Se descrie o formă congenitală (excepţională) şi

---

* 1. *Sams W. M.* — Cutis laxa. În vol. „Clinical Dermatology". Ed. D. J. Demis, R. L. Dobson, J. McGuire. Harper & Row Publ. 1979.

2. *Maier N., Lazăr Voichiţa, Opincaru Ecaterina* — Observaţii biochimice privind metabolismul proteolglicanilor în neurofibromatoza Recklinghausen. *Derm. Vener.* (Buc.), 1977, *22*, 213.

o formă comună apărută la bătrîni. În formele cu apariția tardivă, modificările sînt cu un debut insidios și o evoluție lentă-progresivă, fiind atinse cu precădere pleoapele inferioare (fig. 280), abdomenul (fig. 281) și fesele (fig. 282).

În forma congenitală, copilul apare ca avînd „prea multă piele", cu facies ca de bătrîn. Se diferențiază de progeria (Gottron) în care nu se constată decît faciesul îmbătrînit, fără plicaturarea exagerată produsă de relaxarea elasticului.

Forma cîștigată (cu apariție la vîrsta de peste 50 de ani) deseori debutează la pleoapa inferioară („blefarochalazis") cu eventual ectropion al pleoapei, plicaturări ale frunții sau feței, apoi o „cădere" în pliuri flasce ale pielii abdomenului și regiunii pelvine.

**Defectul fundamental :** la secțiunile histologice, elasticul apare mult diminuat, cu fibre degenerate granular, ușor digerabile cu elastază (enzima elastolitică specifică). Aorta și plămînii sînt afectați prezentînd o alterație identică din partea fibrelor elastice. Spre deosebire de pseudoxantomul elastic și sindr. Marfan, nu se observă depuneri de calciu. Mucopolizaharidele acide în piele și serul bolnavilor sînt mult crescute (fenomen comun cu alte elastoze). Enzimologic se constată scăderea nivelului seric al *inhibitorului* elastazei, realizînd un dezechilibru al sistemului elastază-inhibitor care reglementează descompunerea metabolică a fibrelor adulte. Odată cu scăderea inhibitorului seric al elastazei se constată și creșterea moderată a cupremiei și a alfa-2-globulinei (Sams).

Evoluția afecțiunii este progresivă, cointeresarea viscerală în formele de apariție tardivă fiind frecvent observată și caracterizată prin afectarea plămînilor (emfizem pulmonar). Interesant de notat e faptul că și în emfizem s-a constatat același dezechilibru enzimatic elastază-inhibitorul elastazei. Alte complicații : pneumotorace spontan. S-au descris și complicații cardiocirculatorii ca : anevrism aortic, hipertrofie ventriculară dreaptă secundară emfizemului, bloc de ramură. Decesul survine prin bronhopneumonie secundară emfizemului, edem pulmonar sau complicațiile anevrismului. Asocierea cu hernii este frecventă.

Tratamentul medicamentos este absent, cel chirurgical este ineficient.

Există un număr de afecțiuni care se caracterizează de asemenea prin alterarea sistemică a fibrelor elastice, expuse în acest volum : sindromul Marfan și Ehlers-Danlos, care se disting printr-o simptomatologie clinică complet diferită, pseudoxantomul elastic afectează alte teritorii (laterocervical, axilar, inghinal), fundul de ochi prezintă „striurile angioide" caracteristice, elasticul cutanat este augmentat, dar fibrele sînt fragmentate grosolan. Depunerea de calciu amorf sau fin granular este o observație constantă.

Alte sindroame apropiate : (1) *elastoidoza cutanată actinică* („pielea senilă") observată cu precădere la bătrîni pe suprafețele cutanate expuse cronic la soare (frunte, față, ceafă), se prezintă cu o plicaturare grosolană, pielea e de consistență catifelată dar fără „căderea în falduri" și de o tentă gălbuie, notată de Milian sub denumirea de „piele citreină"

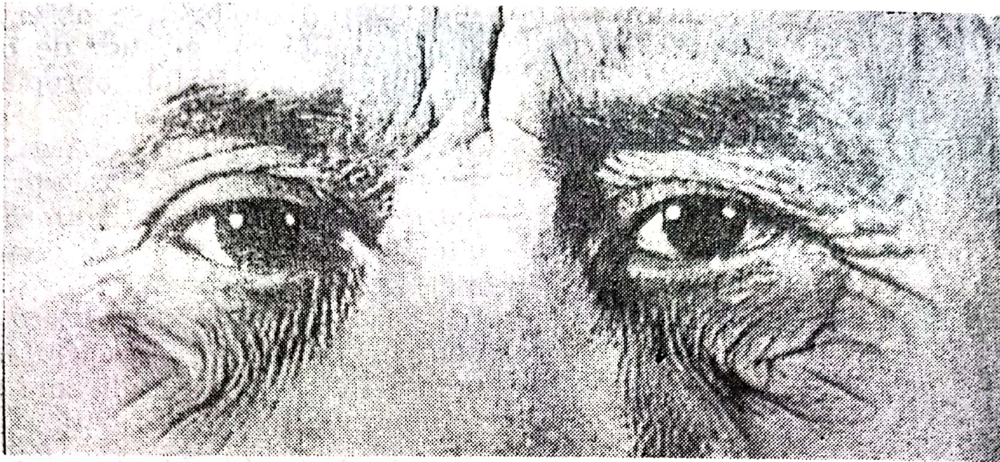


Fig. 280.



Fig. 281.



Fig. 282.



Fig. 283.

(fig. 283). Histologic se observă înmulţirea fibrelor elastice de o tinctorialitate modificată, apropiată de a colagenului („elastoid"). Elastoidoza actinică poate apărea şi la adulţi tineri expuşi cronic-profesional la razele solare (agricultori, muncitori forestieri, pescari, marinari) mai ales cu păr blond şi irişi albaştri. Ea este o stare precanceroasă fie pentru epitelioame bazocelulare cutanate fie pentru epitelioame spinocelulare de buză inferioară.

(2)*Neurofibromatoza Recklinghausen,* maladie congenitală rareori familială transmisibilă autosomal-recesiv, de o evoluţie progresivă-lentă este caracterizată prin pete pigmentare, tumori moluscoide pendulate, tumori solide de ţesut neurofibromatos solide (herniate prin derm) sau plexiforme, mari, moi care „atîrnă" realizînd elastoliza descrisă de către d'Alibert (fig. 284) uşor asemănătoare cu pielea relaxată, dar asimetrice, interesînd o singură regiune anatomică. Ca şi în alte afecţiuni ale sistemului elastic, mucopolizaharidele serice sînt mult modificate (2).

(3) *Cutis verticis gyrata* (pachidermia vorticelată a pielii capului) este o malformaţie congenitală dar poate să apară şi cîştigat. În formele congenitale leziunea realizează o suprafaţă profund cutată, care imită circumvoluţiunile cerebrale, dar este net delimitată. În formele cîştigate limitele acestei leziuni sînt difuze şi apar de obicei în contextul unei acromegalii (fig. 285).

## Osteopetroza (Boala Albers—Schönberg)

Osteopetroza numită şi boala oaselor de marmoră, a fost descrisă de Henri Albers-Schönberg în 1904 şi face parte ca „şef de serie" din grupa displaziilor osoase condensante, reprezentînd forma cea mai gravă (Fazakas, Mureşanu şi col., 1969). Din aceeaşi grupă fac parte boala Camurati-Engelmann, meloreostoza (Léri), osteopoikilia şi alte hipercondensări localizate.

În ţara noastră observaţii privind osteopetroza au fost publicate de Rădulescu (1935), Grigorescu şi col. (1950), Spineanu (1966), Ciorba şi Opriţescu (1967) şi Fazakas şi col. (1969) ultima cu o bibliografie amplă.

Afecţiunea are un caracter eredo-familial şi se decelează mai ales radiologic, prin hipermineralizarea osoasă fie generalizată fie regională. Oasele lungi, în afară de îngroşarea şi hipermineralizarea epifizodiafizară prezintă dispariţia totală sau parţială a canalului medular (fig. 1), vertebrele apar cu condensarea platourilor, iar osul iliac prezintă o hiper-

condensare globală sau zonală. Fracturile patologice după traumatisme minore sînt frecvente (fractura mandibulei după extracții dentare sau a colului femural după căderi banale). Genetic se descriu (Cocchi) patru



Fig. 284.



Fig. 285.

tipuri de transmitere :

— tipul I monofen-dominant (apărînd în mai multe generații), cel mai des observat, care se caracterizează printr-o osteoscleroză simetrică cu o evoluție lent, progresivă, diagnosticul fiind pus incidental cu ocazia unor examinări radiologice pentru fracturi sau alte motive. Debutul e în copilărie iar modificările cu timpul cuprind aproape întregul schelet ;

— tipul II polifen-dominant este caracterizat printr-o simptomatologie dar cu o evoluție malignă : atrofie optică unilaterală sau bilaterală, anemie prin mieloscleroză și un deznodămînt letal prin infecții grave înainte de a cincea decadă. Radiografiile arată și atingerea oaselor late și a vertebrelor, densificările osoase sînt mai exprimate iar fracturile se complică cu osteomielită ;

— tipul III monofen-recesiv se caracterizează prin apariția maladiei numai într-o singură generație ;

— tipul IV polifen-recesiv are o evoluție malignă precoce (din primii ani de viață), cu evoluție letală din prima decadă, cu retardarea dezvoltării corporale, macrocefalie, microdonție, tulburări vizuale precoce (atrofie optică prin compresiunea dată de strîmtarea canalului optic),

exoftalmie, hipoacuzie precoce și progresivă (prin compresiunea n. acustic), hidrocefalie și eventual tetanie și anemie de tip hemolitic (Cocchi).

Osificarea encondrală este precoce : persistența oaselor prea de timpuriu mineralizate, duce la deformări scheletice, mai ales la nivelul oaselor lungi, cu displazia „în măciucă" a zonei epifizo-metafizare.

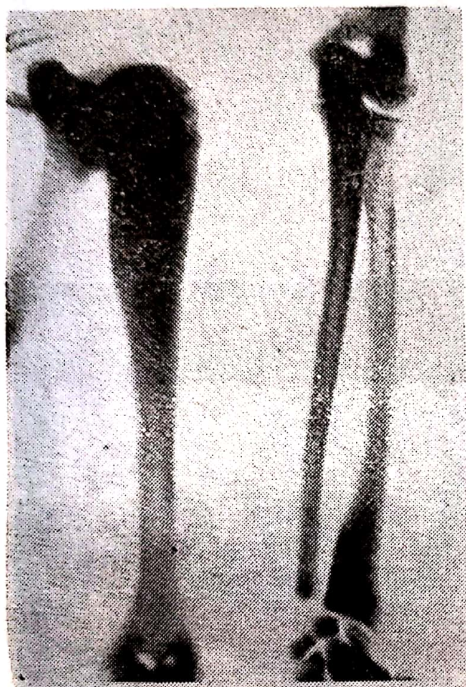


Fig. 286.

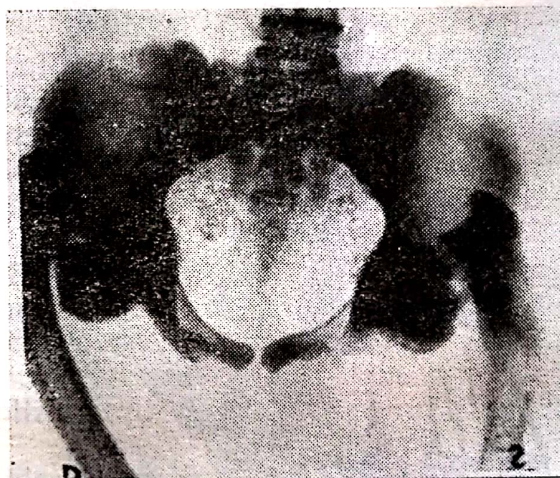



Fig. 287.

De menționat că în cadrul tipului IV se descriu două variante : (a) cu o evoluție malignă precoce și (b) cu o evoluție incipient benignă.

Avînd ocazia cu mulți ani în urmă ca împreună cu prof. Fazakas să urmărim timp mai îndelungat un caz tipic de tip II, cu manifestări osoase cu eburnarea oaselor lungi (fig. 1), de hipercondensare a platourilor vertebrale (fig. 2), condensări areale ale coxalului și fractură patologică a colului femural (fig. 2), la care am decelat și un pseudoxantom elastic familial afectînd și alte două surori ale bolnavului, ultimele neprezentînd și eburnări osoase, am constatat în cadrul maladiei conjunctivului cutanat calcificări dermice circumscrise care coexistau cu elastorexia tipică pseudoxantomul. Depozite de calciu se eliminau prin piele spontan bolnava culegîndu-și „pietricelele" eliminate prin leziuni acneiforme.

În dermă au fost identificate chiar formațiuni de osificare (fig. 5).

Bolnava a decedat în decada a treia a vieții, autopsia fiind descrisă de Fazakas și Mureșanu (1969). Era clară asocierea dintre două colagenoze ereditare : osteopetroza, boală prin definiție cu hipermineralizare osoasă iar pseudoxantomul elastic prin precipitarea sărurilor fosfocalcice pe fibrele de elastic patologic fragmentate (Căpușan și col., 1962). Aspectul particular al cazului era oferit de osificarea cutanată de tip metastatic, cu grăunțe de calcificare sau osificare, arătînd că structura patolo-

gică a colagenului a fost comună pentru ambele tipuri de țesut conjunctiv (osos și cutanat). Cazul servește ca argument pentru încadrarea osteopetrozei între colagenozele cu depunere de săruri fosfocalcice, cu atît mai mult cu cît echilibrul metabolic fosfocalcic atît în boala Albers-Schönberg cît și în pseudoxantomul elastic rămîne între limitele normale.

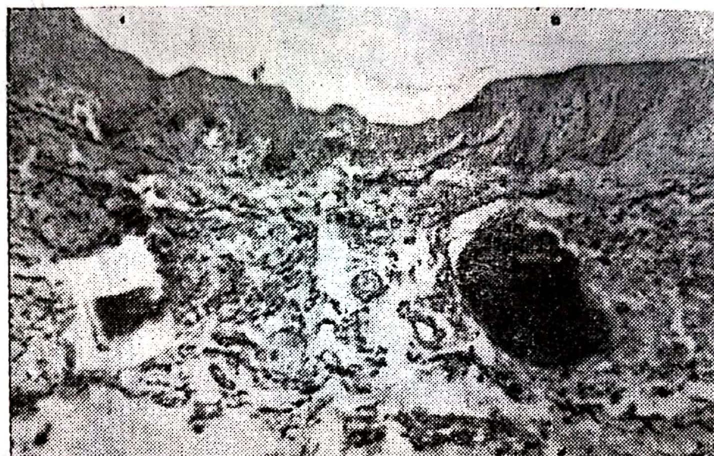


Fig. 288.

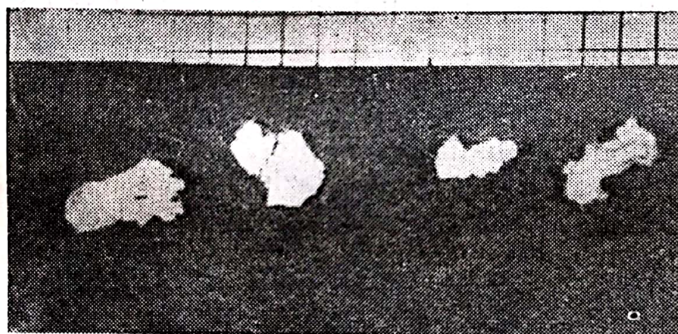


Fig. 289.

Din aceeași grupă a osteopatiilor familiale hipercondensante fac parte și următoarele afecțiuni :

1. **Boala Camurati-Engelmann** (sinonime : periostita hiperplaziantă diafizară, osteopatie hiperostozică infantilă), care se caracterizează prin îngroșarea omogenă a oaselor lungi, cu deosebire în porțiunea lor diafizară, și mai puțin ale oaselor late (craniul) dispoziția schematică a modificărilor fiind redată în fig. 6 (după Cocchi). Cavitatea medulară a oaselor lungi rămîne parțial deschisă iar epifizele spre deosebire de osteopetroză nu prezintă condensări. Afecțiunea are un caracter familial-genetic cu transmitere recesivă. Evoluția e progresivă și se însoțește cu o atrofie musculară care în mod identic progresează.

Histologic se constată îngroșarea progresivă a periostului în timp ce compacta rămîne subțire (Cocchi). Aspectul radiologic general se prezintă cu hipercondensări osoase sistemice afectînd mai ales oasele lungi în porțiunea lor diafizară, cu o „topografie inversă" față de osteopetroză (Cocchi ; Vereanu) (fig. 6).

2. **Meloreostoza** (osteoza eburnantă monomelică) a fost descrisă de către Léri în 1922 și denumită astfel pentru că hipercondensarea reproduce aspectul picăturilor de ceară ce se scurg pe suprafața unei lumînări. Boala e caracterizată printr-o condensare osoasă care la radiografii apare

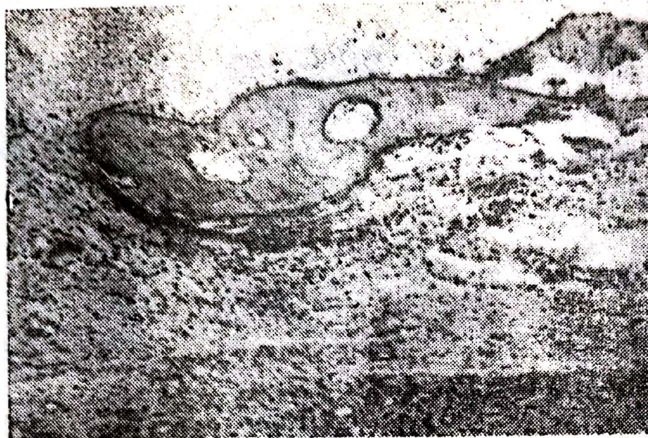


Fig. 290.

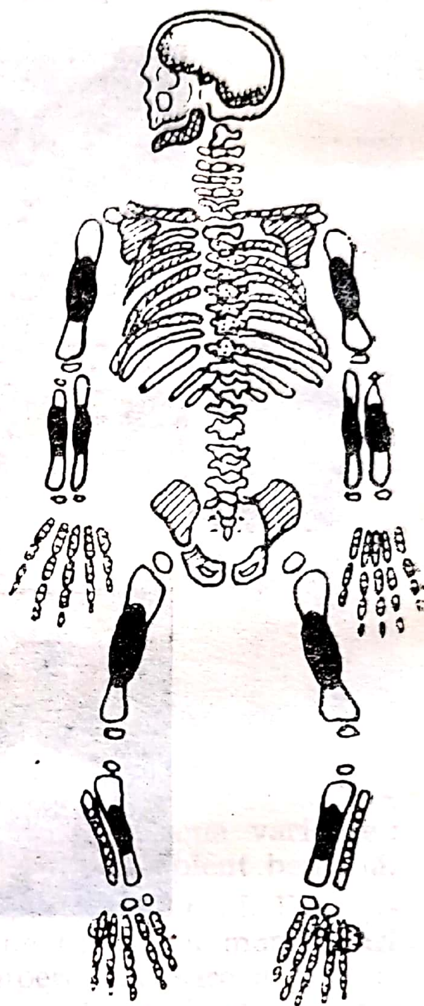


Fig. 291.

atingînd oasele lungi ale unui membru (sup. sau inf.) în toată lungimea sau segmentar. Schematic, aspectul radiologic e redat după Cocchi în fig. 292.

Microscopic se observă o hipermineralizare asemănătoare cu osteopetroza. Subiectiv și funcțional maladia e asimptomatică. Genetic se consideră o displazie recesivă cu o foarte slabă penetranță. Nu se cunosc asocieri morbide.

3. **Osteopoikilia** („boala oaselor pătate") a fost descrisă de H. Albers-Schönberg în 1915 și se caracterizează prin hipercondensări depistabile radiologic, rotunde sau ovalare cu diametrul de 2—5 mm, situate selectiv la epifize, metafize, carp, tars, cu posibilități de modificări evolutive (resorbții sau extinderi, sau modificări de sediu și formă). Aspectul general e redat schematic după Cocchi în fig. 293.

Afecțiunea are un caracter ereditar. Clinic e asimptomatică, diagnosticul e incidental prin radiografii efectuate pentru alte boli, de ex. poliartrita cronică reumatoidă (Simu și col., 1982).

Transmiterea e prin dominanță simplă iar la o treime din cazuri se constată asocieri cu dermatofibroamele lenticulare diseminate, realizînd sindromul Buschke-Ollendorff (1928). Sînt cunoscute cazuri de asociere cu cheloidele spontane (hiperplazii dermice proliferative, proeminente după infecții foliculare minore), ridicînd cu tărie ipoteza unei patogeneze comune în sensul unei conjunctivoze oesteocutanate (Căpușan și col. 1962).

*Concluzii* „coincidențele" de afectare simultană prin hipercondensare osoasă (b. Paget, osteopetroza, osteopoikilia) și alterarea conjunctivului cutanat în diversele sale compartimene (fibre colagene sau elastice) atrag atenția asupra unei suferințe comune genetico-metabolice a mezenchimu-

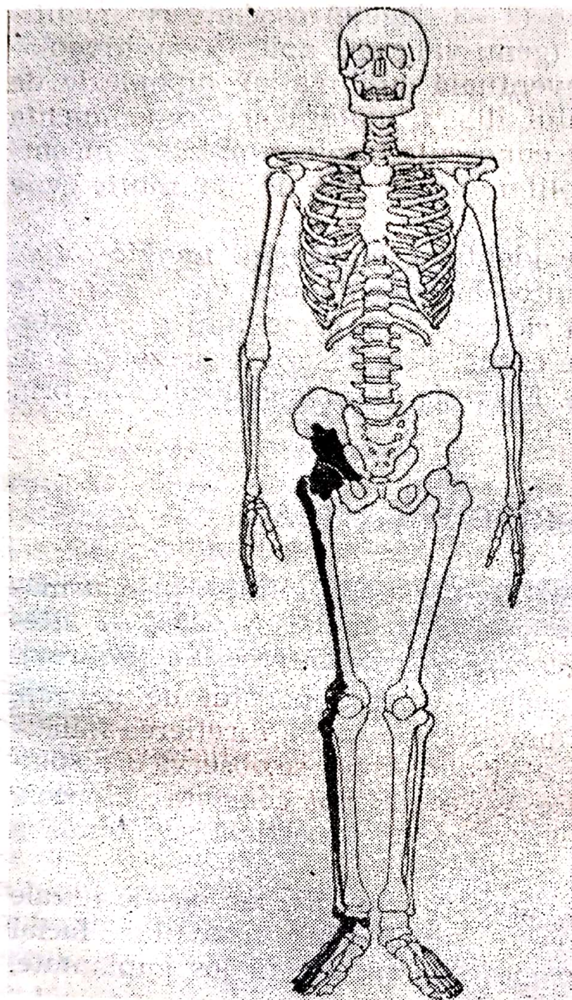


Fig. 292.

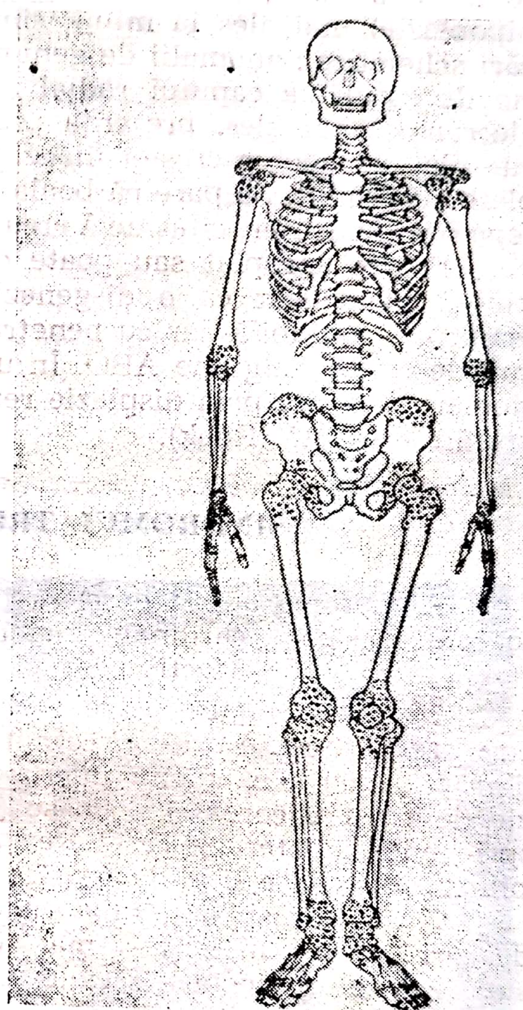


Fig. 293.

lui osos și dermic realizînd sindromul osetocutanat. Menționăm că Mosinger (1957) consideră că b. Paget face parte dintre conjunctivoze.

## DISPLAZIA CONDROECTODERMICĂ
(Sindr. Ellis-van Crefeld)

Sindromul e caracterizat printr-un aspect general asemănător cu cel din condrodisplazie : nanism cu membre scurte și trunchi normal (Vereanu), unghii mici friabile, traversate de șanțuri, dinți neregulați și vicios implantați, părul evident rarefiat. Se poate observa și o polidactilie precum și malformații cardiace. Afecțiunea poate fi considerată ca o displazie complexă ecto-mezodermică.

## DISPLAZIA ONICO-SCHELETICĂ
(Boala Fong)

Identificată de Fong în 1946 ca o disgenezie cu transmitere autosomal-dominantă, e caracterizată prin displazii unghiale (aplazie sau hipoplazie) mai ales la mîini, simetric (2—3 degete) asociate cu modificări scheletice : anomalii de genunchi (genu valgum), aplazie sau hipoplazie de rotulă, a capului radial (cu eventuală subluxaţie), hipoplazie de olecran şi mai ales, prezenţa „cornului iliac" bilateral, cu proeminenţa laterală „în cioc" a crestei iliace. Sînt cunoscute forme complete şi incomplete (Vereanu). Se pare că boala e polifenotipică dată de mai multe gene separate (Fruchter, citat de Vereanu).

Foarte apropiat sau poate chiar identic e *sindromul unghie-rotulă* (Rook) identificat ca o disgenezie autosomal-dominantă cu o expresie fenotipică variabilă dar cu penetranţă ridicată şi cu conexiuni şi cu sistemul de grupe sanguine ABO. În unele cazuri s-au descris şi prezenţa unei glomerulonefrite prin displazie renală. Excreţia de mucopolizaharide prin urină e crescută (Rook).

## SINDROMUL TRIHO-RINO-FALANGIAN

Afecţiunea a fost descrisă în 1966 de Giedion, definită prin următoarele trăsături cardinale : anomalie pilară, dismorfism nazal şi alterarea falangelor. Afecţiunea e o disgenezie autosomal-recesivă (Beurey).

Displazia pilară se manifestă prin rarefierea părului de pe cap, care creşte încet, e uscat şi casant. La biopsie se observă rarefierea foliculilor pilari iar la examenul microscopic al firului de păr se observă o displazie de tipul tricorexiei nodoase (Beurey). Se mai pot constata : alopecia sprîncenoasă laterală, rarefierea genelor şi absenţa parţială sau totală a pilozităţii axilare şi pubiene (Beurey).

Nasul e displazic, în formă de „pară", rotunjit, iar oasele nazale deseori rănîn moi. Se mai observa : hipoplazia masivului facial superior, teleangiectazii faciale, adenoame sebacee, urechi jos implantate, buze subţiri şi arcuate.

Oasele : falanga a treia e deformată *conic*, frecvent apare o brahifalangie cu degete scurte (mai ales degetul 2 şi 3) similar cu acrodisplazia epifizo-diafizară descrisă de Brailsford (citat după Beurey), degetele sînt deviate în ax dar nedureroase şi cu păstrarea stării funcţionale. La nivelul falangelor se pot observa condensări osoase. S-au descris cazuri cu asociere de genu varum, necroze epifizare, deformări toraco-rahidiene, deplasarea rotulei, hiperlaxitate articulară cît şi modificări ale capului femural care apare mic, plat şi asemănător cu cel din boala Legg-Perthes-Calvé, dar fără necroză aseptică, exostoze cartilaginoase diafizo-metafizare ale oaselor lungi. Compresiunile vasculare sau nervoase date de aceste exostoze pot provoca dureri sau simptome vasculare. Sînt cunoscute şi cazuri de degenerescenţe maligne osoase, apărute la vîrsta adultă (Beurey).

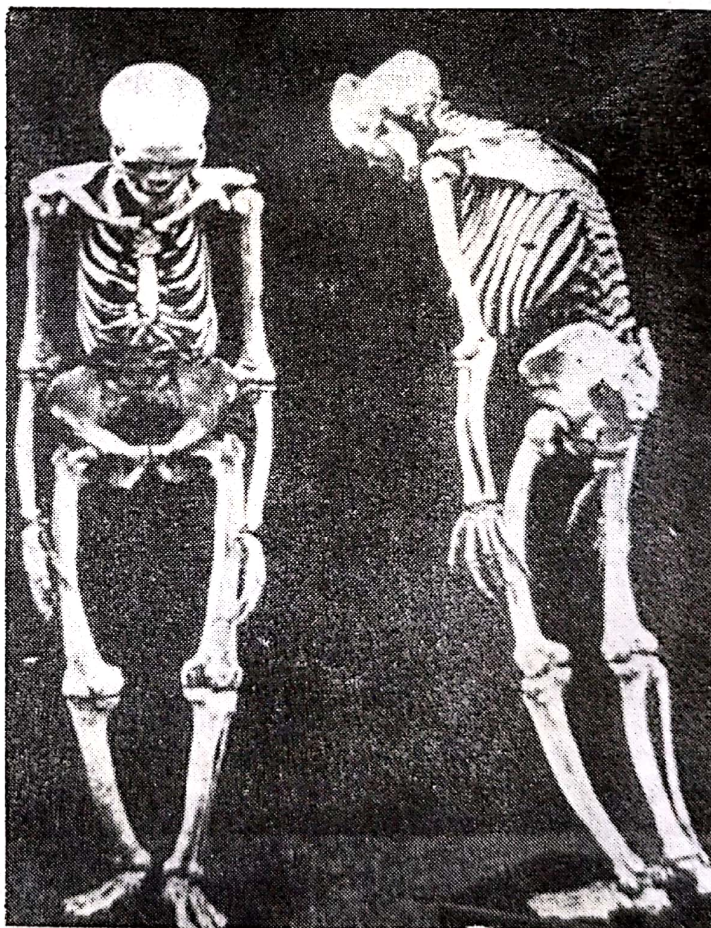
Ca semne accesorii se observă : talia mică, anomalii bucodentare ca bolta ogivală, vicii de implantare dentară, dinţi supranumerari, retro-

gnație, ginecomastie, hipotiroidie, diabet sau hipoglicemie, retardare mintală, malformații cardiace sau renale.

## OSTEITA DEFORMANTĂ
(Boala osoasă Paget)

Afecțiunea a fost descrisă în 1877 de James Paget, dar observații privind un tablou clinic asemănător au fost publicate și anterior. Denumirea de osteită deformantă a fost folosită pentru prima dată de Czerny (1873) cu referire la o afecțiune inflamatorie interesînd ambele tibii cu aspect de „osteomalacie locală a tibiei" la un adult tînăr, dar cu un tablou clinic deosebit, eventual superpozabil cu o boală Paget locală. Tablouri clinice similare au fost descrise în schimb de Rullier (1812), de Wrany (1867) și de Wilkes (1867), ultimul citat și de Paget, care au constatat o „hipertrofie de spongioasă" a oaselor, iar Wilkes a notat și vascularizația intensă a oaselor (autorii citați după Woodhouse).

După descrierea originală a lui Paget, afecțiunea se caracterizează printr-un debut la vîrsta medie sau „mai tîrziu", evoluția hipercronică și afebrilă fără răsunet asupra stării generale, eventual cu greutate în mers și o fatigabilitate progresivă iar ca semn caracteristic modificări ale oaselor privind mărimea și direcția lor. Boala atinge simetric și cu predilecție oasele extremităților inferioare: membrele inferioare deformate din cauza unei curburi anterioare a tibiei, rămîn suficient de puternice pentru a suporta greutatea corpului. Craniul se mărește, bosele frontale se lărgesc, pelvisul se lărgește iar coloana vertebrală se prăbușește, apare scurtată datorită unei cifoscolioze care într-o fază tardivă produce tulburări respiratorii și cardiace (fig. 294 și 295).


Fig. 294.

Schinz distinge trei forme: monoostică, oligoostică (cea mai frecventă) și generalizată, ultima fiind excepțională. În ordinea frecvenței oasele afectate sînt: vertebrele,



Fig. 295.

femurul, tibia, craniul, bazinul, clavicula, humerusul, coastele și mai rar altele.

Local, zona afectată prezintă o hipertermie vizualizabilă și prin termografie corespunzătoare unei hipervascularizații. După Edholm (citat de Medrea) ar fi vorba de microanevrisme osoase care măresc fluxul local sanguin.

Macroscopic se observă îngroșarea neregulată a corticalei osoase și alterări de zone osteoporotice cu altele de hipercalcificare, eventual hiperostoze. Canalul medular apare lărgit, ocupat de o măduvă fibroasă. Ele se traduc la radiografii prin hipertrofia globală a osului cu remanieri structurale și modificări de formă : tibia se încurbează în plan sagital, femurul în plan frontal, craniul se deformează, trunchiul se scurtează și se flectează datorită unei cifoscolioze, articulațiile coxofemurale prezintă o artroză avansată. Zonele de poroză osoasă favorizează fracturi patologice.

Între examenele de laborator se remarcă creșterea fosfatazei alcaline legată de remanierile osoase date de hiperactivitatea osteoclastică. Bilanțul fosfocalcic urinar și sanguin în general este în limitele normale, în schimb eliminarea de hidroxiprolină prin urină e crescută, elemente ce pledează pentru afectarea colagenului osos.

## CONSIDERAȚII CLINICO-STATISTICE

De la început și mai ales în cursul evoluției bolii, bolnavii se plîng de dureri osoase, interpretate la început ca reumatice, gutoase sau nevralgice.

Oasele atinse devin mai moi, iar cele lungi se încurbează.

Afecțiunea are un caracter ereditar, variabil între 16—17% (după Singer) pînă la 70% (după Taylor).

Complicațiile osoase se caracterizează prin fracturi, compresii nervoase radiculare și posibilitatea apariției de tumori osoase maligne.

Frecvența afecțiunii e variată, se pare că cele mai numeroase cazuri au fost descrise în insulele britanice, observații mai rare fiind raportate în Europa de Vest, excepțional în cea de est și America de Nord. Schmorl (1932) în Germania pe baza unui număr de peste 1000 de necropsii cu examinări osoase, a notat prezența bolii la cazurile de peste 40 de ani, în proporție de 3%. Pygott (1957) pe baza examinărilor radiologice osoase de rutină, a stabilit diagnosticul de boală Paget la persoanele de peste 45 ani, într-o proporție de 2,8%, cu rezerva că frecvența formelor infraclinice ar putea fi și mai mare.

**Histologia :** deja Butlin avînd ocazia de a necropsia bolnavii observați de Paget, a relevat o activitate osteoclastică importantă cu resorbții osoase realizînd arii cavitare. Meunier (1977) stabilește pe baza unor examinări histologice complexe, următoarele trăsături importante : creșterea densității osoase în zonele subperiostale, hiperactivitate osteoblastică, ducînd la un bilanț metabolic pozitiv, la o structură hawersiană, lamelară anarhică (fig. 296), și o hiperactivitate osteoclastică cu numeroase osteoclaste mari și multinucleate cu remanieri osoase lacunare. Rebell și col. (1980) au remarcat în osteoclaste încă din 1974 numeroase incluziuni paracristaline intranucleare, evidențiate electronomicroscopic Prin tehnicile de laborator de imunohistologie aceste incluziuni au putut fi identificate ca fiind identice cu virusul rujeolei, realizînd o infecție cronic-persistentă, datorită probabil unor deficiențe imunitare. Deficitul imunitar ar putea explica nu numai evoluția cronică a bolii dar prin înscrierea genomului viral în cel nuclear, ar putea da explicația unui proces neoplazic osos, care după cum se știe este întîlnit în boala Paget (osteosarcom sau tumoră cu celule gigante).

Datele de mai sus privind evidențierea virusului rujeolic au fost constatate și de Haymovits și col. (1977) care au observat și o agregare familială de grup de histocompatibilitate HL-A.

După părerea noastră, osteita Paget are în patogeneză o importantă componentă de colagen. De fapt sărurile fosfocalcice care mineralizează osul se precipită pe matricea conjunctivă numai dacă aceasta e normală, în acest sens de o importanță deosebită fiind mucopolizaharidele (proteoglicanii), care funcționează în acest sens ca adevărate rășini schimbă-



**Fig. 296.**

toare de ioni, prin încărcarea lor electrică avînd o afinitate față de calciu, fier, colesterol etc.

Argumentul că b. Paget n-ar fi o conjunctivoză pentru motivul că fibrele conjunctive din oasele afectate își păstrează periodicitatea caracteristică la microscopia electronică (Singer) nu e de reținut, întrucît această structură periodică este păstrată și în sclerodermie, colagenoză tipică.

E de reținut în schimb faptul că mucopolizaharidele sînt prezente în matricea proteică osoasă, și au cu toată probabilitatea un rol in precipitarea sărurilor fosfocalcice, chiar în condițiile unui bilanț metabolic mineral normal (Graham-Smith și col. 1962 ; Fraser și King, 1957).

În acest sens aducem și unele argumente inspirate din lucrările noastre anerioare (Căpușan, 1965) : autoimplantul experimental de mucoasă de vezică urinară (bogată în celule mucipare) realizează un model experimental de calcifiere „în situ" (de tip metastatic) ; un alt exemplu e furnizat de formarea cochiliei fosfocalcice la crustacei în jurul substanței mucoide corespunzătoare corpului. Un alt argument este furnizat de sediul electiv al gravelelor fosfocalcice în organele cavitare umane, bogate în secreție mucinoasă (vezica urinară și biliară) (Bruda și col., 1964).

În sprijinul ipotezei noastre vin și argumentele ridicate de Mc. Kusick :

— agregarea familială, comună pentru bolile de colagen (în acest sens aducînd proba unor pedigreeuri familiale conclusive și pentru boala Paget) ;

— există un număr important de asocieri cu striurile angioide ale fundului de ochi, realizînd așa-numitul sindrom Terry (dezbătut de noi în capitolul pseudoxantom elastic) ;

— calcificarea mediei arteriale (boala Mönckeberg) este frecvent observată : Harrison și Lennox au observat calcificări valvulare în cca. 40% la bolnavii cu osteită Paget, realizînd o proporție de 5 ori față de grupul de control. La bolnavi pot surveni și calcificări extrascheletice și chiar calculi urinari, favorizați prin modificările substanțelor mucoide din urină.

— Efectul la început spectacular al calcitoninei (hormon tiroidian derivat din celulele parafoliculare de tip C din medulara tiroidiană), cu efecte de scădere a calcemiei. Acest hormon obținut azi și pe cale sintetică, are afecte favorabile în boala Paget, dar ele se dovedesc limitate în timp, în sensul că apare un fenomen de rezistență „în platou" eficiența sa scăzînd treptat (Singer). Or dacă modificările din boala Paget ar fi numai de natură mineral-metabolice, dirijate hormonal, ele ar trebui să fie constante și permanente.

În concluzie, am inserat boala osoasă Paget în această monografie, fiind convinși că un rol important în patogeneza efecțiunii e jucat și de matricea mucoproteică osoasă, dar din păcate cercetări prin analizele privind mucoproteinele, glicoproteinele și de acid sialic (din serul sanguin), care ar putea obiectiviza presupunerea de mai sus, în boala Paget după informația noastră n-au fost efectuate pînă în prezent.

## OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

Primele cazuri au fost descrise de Ekman (1788), studii mai ample au fost publicate de Lobstein (1833) care a denumit-o osteopsatiroza idiopatică. Numeroşi autori mai ales francofoni o denumesc boala Lobstein sau boala van der Hoeve (1918) sau boala „scleroticelor albastre". Afecţiunea poate fi considerată ca o boală ereditară a matricei conjunctive osoase, oasele prezentînd o osteoporoză ereditar-transmisibilă. Caracterele principale ale bolii se pot rezuma în : fragilitate osoasă, sclere albastre şi surditate.

### ASPECTE CLINICE

Modificările osoase prezintă ponderea majoră a afecţiunii. În forma cu *debut congenital,* fragilitatea e maximă astfel că ele se pot rupe chiar în uter, cu deces intrauterin, sau „intra partum". La naştere copilul prezintă extremităţi scurte, aspectul dînd naştere la confuzii cu achondroplazia. În forma cu manifestare *tardivă* afectarea osoasă este mai redusă, uneori singura manifestare perceptibilă clinic fiind culoarea albăstruie a scleroticelor şi apariţia unor fracturi „spontane" din copilărie sau după declinul sexual (traumatisme minime sau minore). Radiologic se identifică o formă cu oase groase condensate, alta cu oase porotice şi subţiri şi a treia cu chisturi osoase (Fairbank). Craniul e „membranaceu" la copii, cu persistenţa oaselor wormsiene, extremităţile sînt scurte şi mici (micromelie) şi încurbate spre torace, respectiv spre abdomen.

La radiografie, craniul are un aspect mozaicat (persistenţa oaselor wormsiene) care pot fi vizibile toată viaţa. Fragilitatea exagerată a craniului permite hemoragii cerebrale intra-partum.

Pot fi observate „mătănii costale" ce se pot confunda cu cele din rahitism, dar ele sînt consecinţa unor fracturi patologice cu formare de calus hipertrofic. Uneori se constată o hidrocefalie progresivă.

În formele cu debut tardiv, fracturile oaselor antebraţelor, ale falangelor sau femurului (cu calusuri vicioase hipertrofice), apărute după traumatisme minore sau contracţii musculare puternice (dezlipirea olecranului) pot avea rolul de



Fig. 297.

moment revelator. Fracturile sînt însoțite de dureri relativ moderate, vindecarea lor are loc într-o perioadă relativ normală dar cu un calus hipertrofic, sugerînd un osteosarcom (fig. 297), sau insuficient, cu pseudoartroză consecutivă. Spre deosebire de osteita deformantă progresivă Paget, nu s-au observat degenerescențe sarcomatoase (Mc.Kusick). Pot apărea și exostoze (fig. 298).

Oasele lungi au corticala subțire, pe alocuri îngroșată. Vertebrele pot avea o formă biconcavă exprimată. În general predomină osteoporoza și numai pe alocuri eburnări osoase. Se constată scolioza. Adulții au membre scurte și încurbate ridicînd probleme de diagnostic diferențial cu achondroplazia (fig. 299). Se poate observa „tibia în iatagan", torace infundibuliform, arahnodactilie (ca în sindr. Marfan), torace „în carenă" sau deformări pelvine. Dinții se cariază precoce, sînt fragili, colorați gălbui sau cenușiu, dentina e hipoplazică.

*Articulațiile* sînt excesiv de mobile ca și în boala Ehlers-Danlos (Mc. Kusick), musculatura e hipotonă. Se pot observa rupturi de tendoane, de obicei bolnavii au hernii sau picior plat.

*Ochii* prezintă sclerotice albastre (cu tentă albăstruie). Se mai pot observa : opacifierea periferiei corneei (arcul juvenil), keratoconus, megacornee, ectopie cristaliniană (Mc. Kusick).

*Pielea* e subțire, transparentă, asemănătoare cu cea senilă. Vasele subcutanate sînt fragile putînd apărea hematoame după traumatisme minore. Semnul garoului deseori este pozitiv. Excepțional pot apărea atrofii cutanate punctate (Blegward și Hauxthausen) sau asocieri cu elastoza perfornată serpiginoasă (Biebl și Streitmann).

*Auzul* : surditatea apare inconstant dar precoce fiind de tip otosclerotic (coclear-nervos), pot apărea premonitor vîjîituri sau accese de vertij.

*Manifestări viscerale* : ele sînt primordial vasculare (calcificări ale arterelor periferice, ale arterelor pulmonare sau cerebrale). S-au observat și defecte cardiace congenitale variate (Mc. Kusick).

*Echilibrul mineral* fosfocalcic e normal, dar frecvent fosfataza alcalină e crescută (datorită remanierilor osoase). Uneori se observă un deficit de coagulare.

*Neurologic* se pot observa polinevrite periferice (prin compresii rahidiene), dar au fost semnalate și tulburări cerebeloase progresive, tulburări din partea nervilor cranieni inferiori (glosofaringian, hipoglos) sau de compresiune medulară la nivelul găurii occipitale (apofiza odontoidă).

*Frecvența afecțiunii* e redusă, nu există o distribuție preferențială pentru vre-un continent sau rasă umană. Transmiterea e autosomal dominantă sau posibil recesivă (Mc. Kusick), manifestările în ordinea frecvenței fiind: scleroticele albăstrui, fracturile și deformările osoase, otoscleroza. În circa 40% din cazuri toate simptomele sînt prezente (Bell). Freda și col. apreciază frecvența la 1/60 000 de nașteri. Apariția afecțiunii la homozigoți e un argument puternic pentru caracterul ereditar al bolii, cu frecvența mai mare la femei (Schultze).

*Modificări histologice* : oasele prezintă o subțiere a corticalei și ale trabeculelor spongioasei. În substanța fundamentală se observă pre-

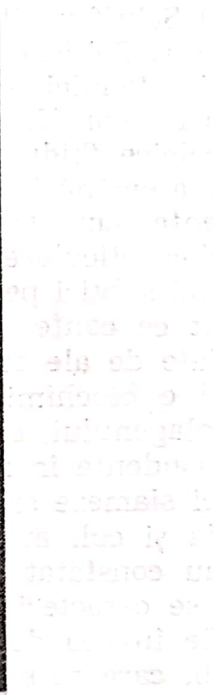




Fig. 298.

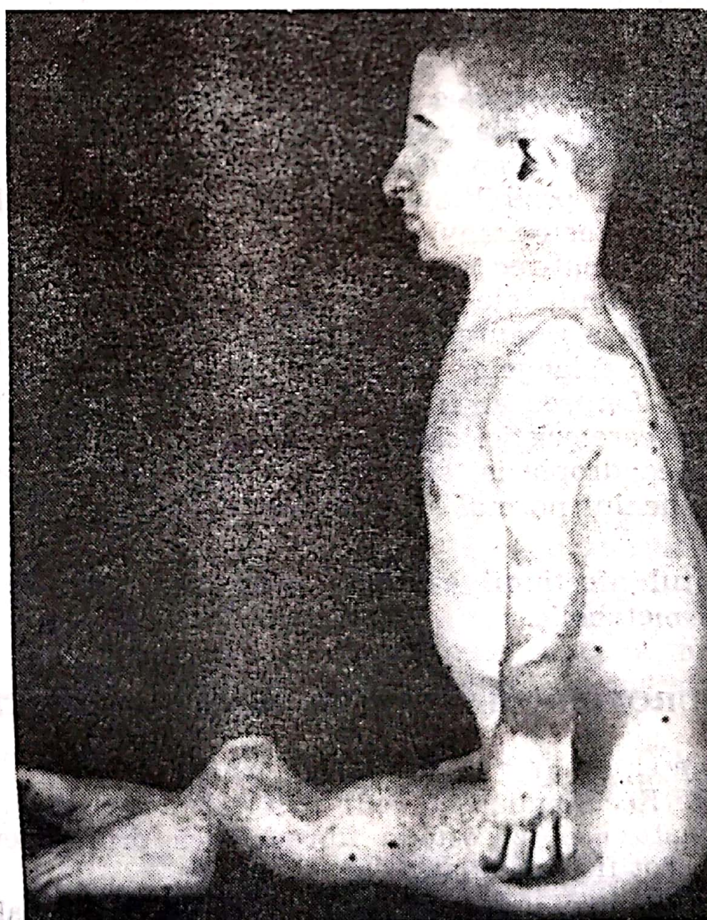


Fig. 299.

zența unui material bazofil Schiff pozitiv și o abundență de fibre reticulinice, toate reprezentînd după Follis, o matrice imatură.

Engfeldt și col. prin tehnici microradiografice, de microscopie polarizată și prin difracția razelor X, au observat dispoziția anormală a cristalelor de săruri fosfocalcice (hidroxiapatita) și a fibrelor de matrice organică mucoproteică, cu asemănări față de situația din oasele fetale. În piele se remarcă absența sau reducerea importantă a fibrelor de colagen și abundența fibrelor reticulare (de precolagen), situație prezentă și în sclerotice, care sînt mai subțiri permițînd prin transparență evidențierea culorii coroidei, fapt ce conferă nuanța lor albăstruie. Leziunile urechii interne sînt apropiate de ale otosclerozei (Mc. Kusick).

Defectul fundamental e biochimic (metabolic) și corespunde unei insuficiente maturizări a colagenului, care rămîne în faza de precolagen.

Afecțiunea are corespondente în regnul animal la bovine (anosteoplazia congenitală), la pisici siameze și la rasa de cîini „caniche" (osteogeneza imperfectă). Canigia și col. au observat o proporție ridicată de prolină, Chowers și col. au constatat o aminoacidurie globală ridicată.

Evoluția bolii la om se caracterizează prin manifestări majore fie în perioada prepuberală fie în cea de menopauză, fapt ce ridică rolul factorilor hormonali-sexuali, care se știe că au o influență deosebită în controlul matricei conjunctive și al osificării. Acești hormoni au efecte favorabile la animale cît și în osteoporoza umană a vîrstelor înaintate, dar în osteogeneza imperfectă efectul lor n-a fost încă precizat (Mc. Kusick).

*Diagnosticul diferențial* e de stabilit față de osteoporoza idiopatică a copilului (fără sclere albastre) posibil a fi o formă oligosimptomatică a maladiei, întrucît hiperaminoaciduria și în aceste cazuri e prezentă, fenomen care ridică posibilitatea unor conexiuni și cu boala Fanconi. Picnodiostoza (Maroteau-Lamy) e o afecțiune apropiată dar nu identică, transmisibilă autosomal-recesiv și e caracterizată prin sclerotice albastre, fragilitate osoasă, fontanele persistente, micrognație (mandibula mică) cu absența virtuală a ramurei mandibulare ascendente, hipoplazia claviculelor și osteoliza falangelor terminale. Se consideră că celebrul pictor francez Toulouse-Lautrec ar fi suferit de această boală. De remarcat că unele din aceste carcteristici sînt comune și cu disostoza cleidocraniană (Mc. Kusick). Acondroplazia se pretează de asemenea la confuzii, dar capul mare, trunchiul normal și extremitățile scurte o diferențiază relativ ușor.

Tratamentul afecțiunii este încă neprecizat, dar se întrevede un efect hormonal-metabolic.

## NEUROFIBROMATOZA ȘI BOALA ALBRICHT

Atragem atenția din capul locului asupra faptului că sub denumirea de boală Recklinghausen sînt descrise două afecțiuni distincte: (1) neurofibromatoza și (2) osteita fibrochistică prin hiperparatiroidism (Milcu) care nu pot fi confundate.

**Neurofibromatoza** e o disgenezie complexă congenitală neuro-ectomezodermică de tip dominant datorită unei mutații genetice labile și

cu o slabă penetranță. Incidența formelor fruste e apreciată la 1 din 3000 de nașteri dar a celor cu expresie fenotipică completă e incomparabil mai redusă (Rook).

Afecțiunea a fost descrisă sumar de Smith (1849), simptomatologia clinică și histologică a fost precizată de Recklinghausen în 1882, motiv pentru care, maladia e denumită și boala Recklinghausen (Edeiken și Hodes).

Relația dintre neurofibromatoză și boala Albright e încă neprecizată dar în ambele afecțiuni există modificări cutanate, respectiv cel puțin pete hipercrome de mărimi diferite și pigmentație variabilă (așa-numite pete „café-au-lait"), în schimb în boala Recklinghausen clasică, defectele osoase sînt reduse sub forma unei scolioze (în jumătate din cazuri) produsă de afectarea vertebrelor toracice inferioare, cu o angulație evidentă. Scolioza poate fi însoțită de o cifoză interesînd mai ales regiunea cervicală. Pot apărea prăbușiri de coloană, date probabil de resorbții osoase cu înlocuirea țesutului osos prin. proliferări neurofibromatoase (Edeiken și Hodes). Oasele pot prezenta eroziuni marginale, leziuni chistice și hiperplazii focale, ramoliri zonale ale oaselor lungi prin tumori adiacente (mai ales costale). O patogeneză identică se presupune a fi și cauza leziunilor chistice osoase, prezente mai ales în iliac, mandibulă sau vertebre. S-au observat și pseudoartroze produse prin decalcificări, urmate de eventuale fracturi cu calusuri insuficient consolidate (Edeiken și Hodes). În boala Albright leziunile osoase sînt cu mult mai exprimate prezentînd asociat, ca un sindrom major, displazia fibroasă a oaselor, motiv pentru care afecțiunea e denumită și ca atare. Se cunosc însă cazuri, în care ambele afecțiuni au fost prezente distinct la frați, arătînd patogeneza apropiată a lor (Rook).

Aspectul clinic *cutanat* în neurofibromatoză este polimorf dar caracteristic (Vulcan) : pete „café-au lait" de la culoarea brună deschisă pînă la cenușie cu mărimi variate, cu dispoziție neregulată, dar uneori net metamerică, care apar pe fondul unei hiperpigmentații difuze (fig. 300). Al doilea simptom e constituit din tumorete pediculate sau sesile, moi, fie apărînd ca o „stafidă atașată de piele printr-un pedicul îngust" sau neurofibroame adevărate (schwanoame) realizînd tumorete fuziforme de-alungul unui nerv, tumorete care realizînd un orificiu dermic inelar, herniază producînd elevații moi și reductibile prin inelul amintit (fig. 301). Al treilea tip de leziuni e realizat prin tumori plexiforme mai mici (de la alună pînă la o nucă) sau mari, uneori enorme, de dimensiunea unei traiste cîntărind mai multe kg, care atîrnă flasc, sînt de obicei hiperpigmentate, și se caracterizează printr-o moliciune frapantă (dermatoliza Alibert), sau realizînd la membre hipertrofii pseudoelefantiazice (fig. 302).

Leziuni pot apărea și în cavitatea bucală (numai în circa 10% din cazuri), rareori solitare, sub forma unor tumori papilomatoase sau o macroglosie unilaterală.

Oligofrenia sau retardarea mintală sînt deseori observate.

Osos, pe lîngă simptomele descrise, sînt cunoscute și cazuri asociate cu osteomalacia produsă prin defecte tubulorenale. Sînt cunoscute și cazuri în care s-au constatat defecte endocrine ca stări addisoniene,



Fig. 300.



Fig. 301.

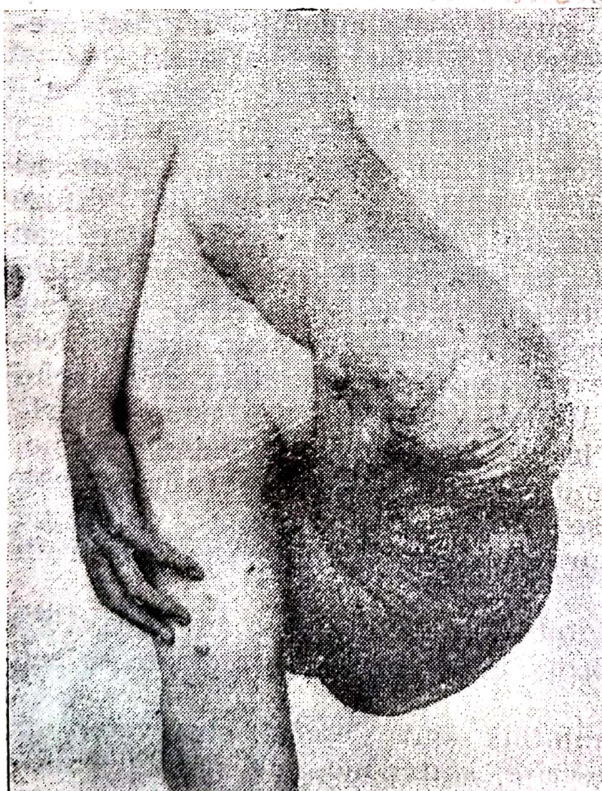


Fig. 302.

acromegaloide, de hiperparatiroidism, ginecomastie sau feocromocitom (Rook).

Manifestările neurologice apar în circa 40%, fiind produse de una sau mai multe tumori neurofibromatoase intracraniene, gliom optic sau astrocitom cu simptome de epilepsie focală sau majoră. Tumori neurofibromatoase pot apărea și la nervii periferici.

Evoluția : leziunile cutanate prezintă puseuri evolutive mai ales la pubertate sau în timpul sarcinei, arătînd dependența lor endocrină, la naștere de obicei apar numai petele hipercrome, celelalte leziuni dezvoltîndu-se treptat. Prognosticul e depedent de tumorile profunde (ale tractului digestiv, ale sistemului nervos central sau ale tractului urinar).

Dintre analizele de laborator, VSH, proteinemia totală şi fracţiunile electroforetice, glicemia, lipemia, colesterolemia, transaminazele, creatina şi creatinina nu prezintă modificări semnificative în schimb Maier şi col. (1977) au evidenţiat perturbări importante în spectrul glicoproteinelor serice şi mai ales al mucopolizaharidelor acide din urină. Primele marchează creşteri la valori duble faţă de normal în timp ce seromucoizii rămîn la titru normal. Acidul sialic seric de asemenea prezintă valori semnificativ crescute. Mucopolizaharidele *urinare* sînt crescute la de trei ori faţă de limita superioară a normalului cu creşterea mai ales a condroitin-sulfatului. Prin aceasta, neurofibromatoza se apropie de unele mucopolizaharidoze ca sindromul Morquio, sindr. Ulrich-Sheie sau sindromul Maroteaux-Lamy.

*Boala Albright* (fibroplazia poliostotică) denumită şi sindr. Albright-Mc. Cune-Sternberg sau fibrodisplazia osoasă polichistică, este apropiată de b. Recklinghausen prin existenţa maculelor pigmentate („café-au-lait") care apar deja din primul an de viaţă, cu localizare preferenţială pe trunchi, fese şi coapse, cu o localizare orecum corelată cu leziunile osoase. Modificările scheletice debutează în prima decadă de viaţă prin dureri şi eventual fracturi patologice, urmate de deformări osoase. Radiologic se observă chisturi şi rarefieri (fig. 303, 304), care explică fracturile patologice. Calcemia şi fosfatemia sînt normale dar fosfataza alcalină e crescută. S-au observat şi tulburări endocrine sesizabile mai ales la sexul feminin în vîrsta puberală sub forma unei pubertăţi precoce. S-au descris forme cu localizare poli- şi uniostotică (Edeiken şi Hodes). În cazuistica raportată pînă în prezent, ambele sexe sînt în mod egal afectate.

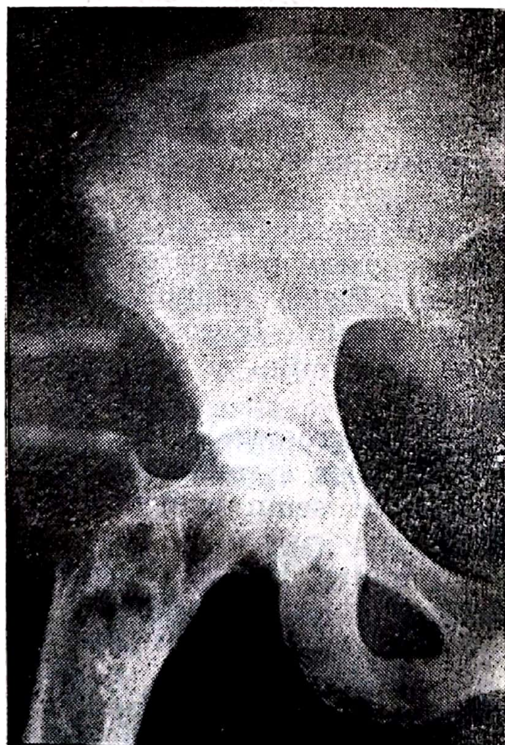


Fig. 303.

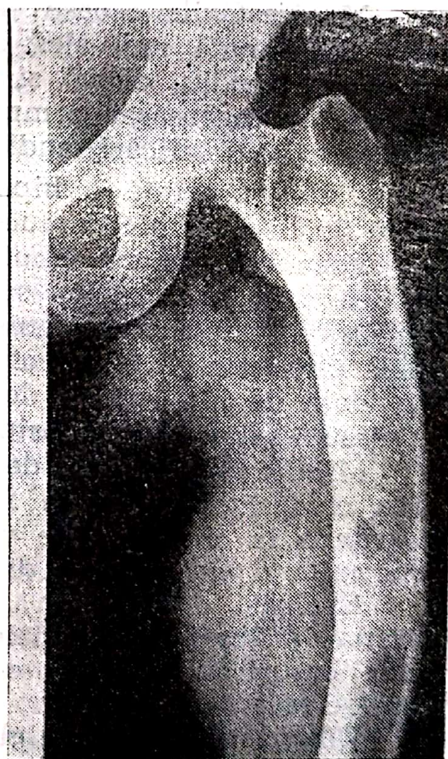


Fig. 304.

Ca patogeneză se acceptă că sindromul corespunde unei anomalii de dezvoltare a mezenchimului, cu înlocuirea țesutului spongios și umplerea cavității medulare cu un țesut fibros puțin calcificat.

S-a descris concomitența și altor anomalii : coarctația aortei, rinichi rudimentari, anevrisme aortice congenitale, deficiențe mintale.

Leziunile osoase ca și în boala Recklinghausen, se pot maligniza sarcomatos.

## PACHIDERMOPERIOSTOZA
(Osteoza acromegaloidă)

Afecțiunea se caracterizează prin modificări interesînd predominant pielea și oasele extremităților. Ea este foarte apropiată dacă nu identică cu osteoartropatia esențială. În aceste sindroame apare și afectarea pielii păroase a capului cu o pachidermie vorticelată (pielea apare încrețită la fel cu circumvoluțiunile cerebrale). Aceasta din urmă poate apărea fie în cadrul pachidermoperiostozei, a acromegaliei sau solitar ca o malformație de tip nevic, în ultima eventualitate leziunea fiind precis delimitată și congenitală.

Pachidermoperiostoza apare predominant la bărbați, transmiterea apărînd ca autosomal-dominantă. Formele secundare apar ca și stările acromegaloide paraneoplazice în carcinoame pulmonare adenoide sau epidermoide bronhogene, mezotelioame pleurale, bronșiectazii severe, abcese pulmonare și cu mult mai rar în neoplazii gastrice, esofagiene, timoame ș.a.

Manifestările osoase se caracterizează printr-o periostoză proliferativă cantonată mai ales la membrele inferioare (tibia, peroneu) sau superioare (radiu, cubit) și mai ales la oasele metacarpiene și metatarsiene cu îngroșarea compactei, dar fără alungirea osului. Sînt cunoscute cazuri cu osificări tendinoase și ligamentare.

Pielea prezintă o hipertrofie a conjunctivului și creșterea cantitativă (în histochimie) a mucopolizaharidelor.

Formele primare debutează în adolescență : pielea feții și a capului (cu deosebire a frunții și scalpului) se cutează grosolan. Apare o ptoză palpebrală care conferă un aspect somnolent. Pielea scalpului apare intens plicaturată cu aspect de „cutis verticis gyrata". Ingroșarea cutanată dată de hiperplazia dermică se observă și la mîini și picioare iar activitatea sebacee și sudoripară devin crescute.

Mîinile și picioarele devin mai mari ca și în acromegalie, iar îngroșarea compactei osoase a falangelor metatarsienilor și metacarpienilor contribuie la creșterea de volum, reprezentînd un semn patognomonic. Concomitent pot apărea și deformări articulare.

Evoluția e progresivă în timp de mai multe decade, după care situația în formele esențiale (ne-paraneoplazice), devine staționară. În unele cazuri s-a descris concomitența unei ginecomastii, în altele o stare de retardare mintală.

Diagnosticul diferențial comportă separarea entității în primul rînd față de acromegalie, în care hiperplazia osoasă atinge și scheletul cefalic (mandibula, scheletul facial, craniul), apar modificări de vedere, iar

creşterea extremităţilor este neîntreruptă. Sindromul Rosenthal-Kloepfer întruneşte leucomul cornean juvenil, modificări scheletice acromegaloide (în special proeminenţa laterală a arcadelor sprîncenoase şi modificări cutanate de pachidermoperiostoză (Rook ; Touraine).

După cercetări mai noi (Krüger şi Halves), relaţiile dintre pachidermoperiostoză şi acromegalie sînt strînse : în ambele afecţiuni există pachidermia vorticelată a scalpului iar în pachidermoperiostoză au fost descrise şi cazuri cu adenom hipofizar cu nivele crescute de hormon somatotrop, în ambele afecţiuni existînd şi o agregare familială.

## BIBLIOGRAFIE


**Rook A.** — Genetics in dermatology (In vol. „Textbook of Dermatology" red. Rook, Winkelmann, Ebling, vol. I) Ed. Blackwell Oxford, 1972.
**Krüger H., Halves E.** — Deutsche med. Wschr. 1981, **106**, 1294.
**Touraine A., Solente G., Golé L.** — Presse méd. 1935, **43**, 1820.


## MUCOPOLIZAHARIDOZE DETERMINATE GENETIC

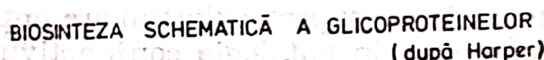
După cum am mai amintit, substanţa fundamentală bogată în mucopolizaharide (denumite mai nou şi proteoglicani) are implicaţii importante, dar încă insuficient cunoscute, în patologia conjunctivului. Sinteza fibrelor colagene este strict codificată genetico-metabolic. Din acest motiv, în colagenozele caracterizate prin înmulţirea acestor fibre (ca de ex. sclerodermia) modificările sînt de ordin cantitativ dar nu şi calitativ-electronooptic, fibrele păstrîndu-şi periodicitatea normală. În schimb, biosinteza fibrelor elastice şi reticulare e supusă unor variaţii largi atît cantitative cît şi calitative (în diselastoze şi reticuloze) dovedind că sinteza lor e mult mai liberă şi cu mult mai puţin strict codificată genetico-metabolic.

Un mecanism de sinteză şi mai labil se observă în cazul proteoglicanilor, care prezintă o mare diversitate biochimică şi o capacitate reactivă promptă : proteoglicanii au o cale complicată de sinteză permiţînd numeroase erori congenitale, dar intervin şi în procesele inflamatorii, realizînd în inflamaţia acută modificări caracteristice denumite „spectrul de fază acută" (Lazăr şi colab., 1981). Sinteza proteoglicanilor e efectuată mai ales de celulele conjunctive, posibil şi de alte celule, pornind de la glucoză şi trecînd prin numeroase procese enzimatice (acetilare, aminare etc.), care sînt redate schematic în figura 305 (reprodusă după Harper, 1973).

Cercetările privind structura lor diferenţiată sînt în plină desfăşurare, şi ca urmare nomenclatura lor este variată de la un autor la altul, creînd o oarecare confuzie.

## BIOCHIMIA GLUCOZAMINGLICANILOR

Substanţa fundamentală a ţesutului conjunctiv, distinctă de componentele celulare şi fibroase, se caracterizează între altele şi printr-un variat grad de metacromazie (la coloraţia cu albastru de toluidină sau alţi coloranţi policromatici). Componenta sa biochimică specifică e dată de hexozamine, cu reprezentant principal glicosaminglicanii




BIOSINTEZA SCHEMATICĂ A GLICOPROTEINELOR
(după Harper)

Fig. 305.

(prescurtat GAG). GAG se regăsesc în toate compartimentele țesutului conjunctiv dar cantitatea lor variază : de ex. în derm, aortă și tendoane conținutul în GAG este de aproximativ 0,5%, în timp ce în cartilajul hialin este de circa 20%.

GAG sînt heteropolizaharide care constau din unități repetate de dizaharide modificate : un zahăr aminat-bazic (glucozamina) și un zahăr „acidificat" acidul hexuronic. Excepție face keratan-sulfatul în care glucozamina e legată de galactoză prin legături glicozidice. După cum am arătat, aceste zaharuri sînt legate strîns de metabolismul glucozei.

Dizaharidul dominant este redat în cele următoare :

| | *reziduul I* | *reziduul II* |
|---|---|---|
| **1. Hialuronat** | **Acid beta glucuronic** | **beta-N-acetil glucozamin** |
| **2. Condroitin 6 sulfat** | **Ac. beta glucuronic** | **beta-N-acetil-galactozamin-6-sulfat** |
| **3. Condroitin-4-sulfat** | **Ac. beta-glucuronic** | **beta-N-acetil-galactozamin 4-sulfat** |
| **4. Dermatan-sulfat** | **Ac. alfa-1d-uridinic** | **beta-N-acetil-galactozamin 4-sulfat** |
| | **Ac. beta-glucuronic** | **beta-N-acetil-galactozamin 4-sulfat** |
| | **Ac. glucozamin-uridinic** | **beta-galactosamin-6-sulfat** |
| **5. Keratan-sulfat** | **beta-galactozamin acid** | **beta-galactozamin-6-sulfat** |
| **6. Heparinoide** | **alfa-1d-uridin-acid** | **alfa-N-acetil-glucozamina** |
| | **acid beta glucuronic** | **N-acetil-glucozamina** |
| | **ac. beta-glucoronic** | **N-acetil-glucusomin-sulfat** |
| | **ac. alfa. d-uridinic** | **acid D-glucuronic** |
| | **ac. alfa. d-uridinic** | **alfa-glucuronic-sulfat** |

*Schema 10*

În fig. 306 se redau formulele unităților dizaharidice.
Se observă că exceptînd hialuronatul, toate sînt sulfatate.

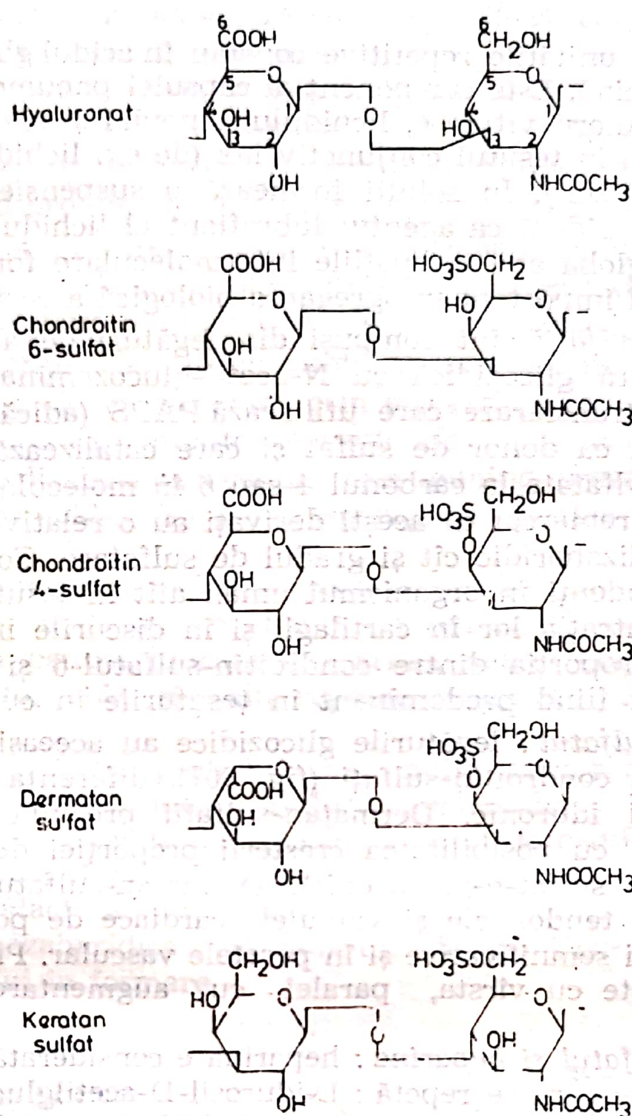



Fig. 306.

Caracteristicile fizice şi distribuţia lor în unele tipuri de ţesut conjunctiv sînt redate mai jos (după Kanke şi colab., 1981) : Schema 11.

| Produsul | gr. mol. $(10^3)$ | unit. de sulfat pe disaharid | Ţesutul de origine |
|---|---|---|---|
| Hialuronat | 4 000—8 000 | —0— | piele, umoare vitroasă, lichid sinovial, cartilaj |
| Condroitin-sulfat 4— şi 6 | 5—50 | 0,1—1,3 | cartilagiu, cornee, oase, piele, perete arterial |
| Dermatan-sulfat | 15—40 | 1—3 | piele, valve cardiace- tendon, perete arterial |
| Keratan-sulfat | 4—19 | 0,9—1,8 | cartilagiu, cornee, disc intervertebral |
| Heparina | 6—25 | 1,6—3 | plămîn, ficat, piele, mucoasa intestinală |
| Heparan-sulfat | ? | 0,4—2 | plămîn, perete arterial |

*Schema 11*

*Hialuronat :* unitățile repetitive constau în acidul glicuronic legat de N-acetil-glucozamină. Este component al capsulei pneumococilor, streptococilor ca și al umorii vitroase, lichidului sinovial și al cordonului ombilical. Concentrația în țesutul conjunctiv lax (de ex. lichidul sinovial) este ridicată (1—3 mg/cm$^3$). În soluții formează o suspensie vîscoasă motiv pentru care se consideră ca agentul lubrefiant al lichidului sinovial. Are calitatea de a îngloba apă în spațiile intermoleculare formînd o matrice gelică. Are un rol important în agregarea biologică a cartilagiilor.

*Condroitin-sulfații* sînt compuși din legături de acid D-glicuronic legat prin legătură glicozidică cu N-acetil-glucozamina. Polimerii sînt sulfați prin sulfotransferaze care utilizează PAPS (adică 3'-fosfo-adenozin-5'-fosfosulfat), ca donor de sulfat și care catalizează formarea grupărilor esterice sulfatate la carbonul 4 sau 6 în molecula de N-acetil-galacotozamină. De remarcat că acești derivați au o relativă heterogenitate privind lanțul polizaharidic cît și gradul de sulfatare. Condroitin-sulfații sînt cei mai abundenți în organismul uman atît în țesuturile moi cît și în schelet, concentrația lor în cartilagii și în discurile intervertebrale e de peste 10%. Proporția dintre condroitin-sulfatul-6 și -4 se modifică cu vîrsta, ultimul fiind predominant în țesuturile în curs de calcificare.

*Dermatan-sulfatul :* legăturile glicozidice au aceeași poziție și configurație ca și în condroitin-sulfați (fig. 307), diferența find dată prin prezența acidului iduronic. Dermatan-sulfații prezintă o variabilitate structural-chimică cu posibilitatea creșterii proporției de sulfați (acidul sulfoiduronic sau sulfat-o-glucuronic). Dermatan-sulfatul a fost izolat inițial din pielea, tendoanele și valvulele cardiace de porc, ulterior s-a regăsit în cantități semnificative și în peretele vascular. Proporția de dermatan-sulfat crește cu vîrsta, paralel cu augmentarea colagenului fibrozat.

*Heparan-sulfatul și heparina :* heparina e considerată ca un amestec de două disaharide care se repetă : L-idurosil-D-acetilglucozamină-6-sulfat. Heparan-sulfatul are o structură esențial identică cu heparina, diferă prin conținutul în radicali sulfurați și N-acetat, locul biosintezei și situația în organism fiind ca o componentă de suprafață celulară a vaselor sanguine, spre deosebire de heparină care se regăsește intracelular (mastocite), și care are și o acțiune anticoagulantă, absentă la heparansulfat.

*Keratan-sulfatul* se caracterizează prin absența acidului hexuronic, în locul căruia apare o hexoză neutră D-galactoza, al doilea component fiind D-N-acetil-glucasminil-6-sulfatul. Conținutul total de sulfat e variabil. Apare exclusiv în cartilagii, nucleul pulpos și cornee.

## CONSIDERAȚII GENERALE DESPRE PROTEOGLICANI

Se acceptă în general că majoritatea GAG în stare nativă apar în legătură covalentă cu proteinele sub forma de proteoglicani. Proteinele constituie nucleul de fixare prin serină de care se atașează prin legături covalente lanțurile de polizaharide sus-amintite prin secvența de tetrasa-

haride : acid glucuronic-galactoză-galactoză-xiloză, care se leagă de gruparea hidroxilică (-COOH) a serinei.

Cele mai mult studiate fracțiuni de proteoglicani sînt cele din septul nazal care conține aproximativ 5—10% proteine și care conține în majoritate lanțuri de condroitin-sulfat, mai puțin keratan-sulfat.

*Biosinteza proteinglicanilor și a glicosaminglicanilor*

Treptele de biosinteză cuprind : a) formarea lanțului proteic, b) legarea hidratului de carbon de lanțul proteic de suport și elaborarea polizaharidelor și c) legarea lanțurilor de glicozamin-glicani.

Privind lanțul de nucleu proteic, cercetări nu s-au făcut dar se poate presupune că se realizează prin calea sintetică comună a proteinelor. Se consideră că anumite secvențe de amino-acizi codifică legarea lanțurilor de polizaharide, „codul" presupunînd prezența L-serinei pentru majoritatea GAG și a L-asparaginei pentru unele lanțuri de keratan-sulfat.

După încheierea nucleului proteic sub forma intactă, unitățile de hidrocarbonate se adaugă pentru formarea GAG. Există o regiune de legătură tipică pentru hidrații de carbon neutri bogată în serină, care leagă aproape toți GAG și o altă regiune de atașare pentru keratan-sulfat (fig. 307).

La sinteza GAG participă mai multe monozaharide, care suferă reacții de interconversiune cu ajutorul nucleotidelor. Nucleotidele-monozaharate necesare pentru sinteza GAG sînt: uridin-difosfatul (UDP), derivații de D-xiloză, D-galactoză, acid D-glucuronic, D-N-acetilglucozamina, și D-N-acetilgalactozamina. Polimerizarea are loc prin adiție treptată a unităților monozaharidice prin zaharuri de tip UDP la capătul nereducător al lanțului în formare.

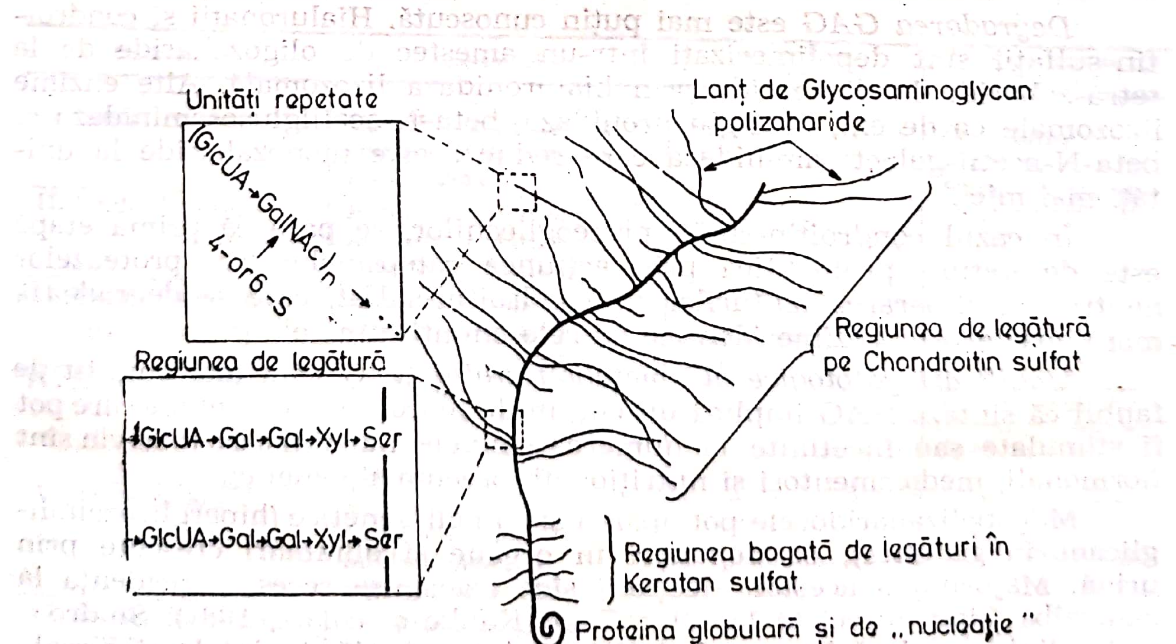



Fig. 307.

Există date (Kanke şi colab., 1981) care arată că un rol important l-ar juca şi intermediari dizaharaţi, legaţi de lipide (în sinteza hialurinatului sau a heparinoizilor).

Glicozil-transferazele joacă un rol important în acest lanţ biosintetic, după cum a reieşit din studile privind condroitin-sulfatul, în care intervin 6-glicoziltransferaze (Kanke, 1981) : o xilozil-transferază care iniţiază lanţul de polimeri prin transferul xilozei de la UDP-xiloză la „nucleul" proteic al proteoglicanilor ; o galactozil-transferază care catalizează transferul galactozei de la UDP-galactoză la protein-xiloza realizată de enzima precedentă, o a doua galactozil-transferază avînd ca acceptor primul reziduu de galactoză, o glucuronil-transferază care completează formarea legăturilor specifice de hidrat de carbon-proteină prin transferul grupării de glucuronil de la UDP-glucuronat la a doua unitate de galactoză, o N-acetil-galactozaminil-transferaza şi în final al doilea tip de glucuronil-transferază care realizează sinteza unităţilor repetate de dizaharide.

Sulfatarea N-acetil-galactozaminei printr-o sulfattransferază are loc pe măsura elongării lanţului.

Iniţierea moleculei de proteoglican se realizează prin sinteza proteinei de „nucleu" (sau nucleaţie) la nivel ribosomal, iar formarea GAG are loc pe acest centru de nucleaţie, imediat după extruderea din ribozomi şi captarea de către reticulul endoplasmic, fază în care materialul începe să fie elimina şi extracelular. Enzimele care catalizează adiţionarea specifică şi secvenţială a zaharidelor la proteina iniţial glicozilată sînt probabil de origine membranală. Unităţile monozaharidice continuă să se acroşeze în complexul Golgi, ca loc electiv fiind probabil membrana acestui complex. Cisterna Golgi joacă un rol important şi în pasajul extracelular al macromoleculelor.

*Degradarea GAG* este mai puţin cunoscută. Hialuronaţii şi condroitin-sulfaţii sînt depolimerizaţi într-un amestec de oligozaharide de la tetra-zaharide la dizaharide prin hialuronidaza lizozomală. Alte enzime lizozomale ca de ex., beta-glucuronidaza, beta-N-acetilglusosaminidaza şi beta-N-acetil-galactosaminidaza care reduc aceste monozaharide la unităţi mai mici.

În cazul condroitin-sulfat-proteoglicanilor, se pare că prima etapă este de natură proteolitică prin acţiunea catepsinelor sau proteazelor neutre, cu eliberarea lanţurilor de condroitin-sulfat, care se degradează mai departe prin enzime identice cu cele amintite în cele precedente.

*Modificări patologice ale metabolismului GAG.* Am mai amintit de faptul că sinteza GAG implică un enorm de mare număr de etape care pot fi stimulate sau încetinite la numeroase nivele. Factorii care intervin sînt hormonali, medicamentoşi şi nutriţionali, precum şi genetici.

Mucopolizaharidozele pot apărea şi ca boli genetice (hiperglicozaminglicanuria genetică), cu depuneri în organe şi eliminări crescute prin urină. Majoritatea acestor afecţiuni sînt transmise recesiv, incidenţa la rasa albă fiind apreciată la 1/1 milion (Kanke şi colab., 1981). Sindroamele clinice variază în severitate în privinţa retardării mintale, şi a malformaţiilor corporale. S-a demonstrat că mucopolizaharidozele sînt produse prin deficienţe lizozomale de degradare ale dermatan-sulfatului

sau/și a heparan-sulfatului. Absența acestor enzime produce acumularea polimerului după cum reiese din tabelul de mai jos : Schema 12.

| Legătura | Enzima deficitară | Afecțiunea |
|---|---|---|
| 1 | Iduronat-sulfataza | Sindr. Hunter |
| 2 | alfa-L-iduronidază | Sindr. Hurler și Scheie |
| 3 | N-acetil-galactozamin-sulfataza | Sindr. Maroteaux-Lamy |
| 4 | beta-glucuronidaza | Deficiența de b-galacturonidază |
| 5 | Heparan-sulfataza | Sindr. Sanfilippo A |
| 6 | ? | Sindr. Sanfilippo C (?) |
| 7 | alfa-N-acetil-glucosaminidază | Sindr. Sanfilippo B |

*Schema 12*

În tabelul de mai sus reprodus după Neufeld (1977) nu figurează alte vicii metabolice congenitale ca boala Morquio, în care există un defect al metabolizării keratan-sulfatului prin lipsa sau scăderea N-acetil-hexozamin-6-sulfatazei și beta-galactozidazei.

Cu toate implicațiile lor în maladiile inflamatorii, proteoglicanii pot realiza și boli metabolic-congenitale. Acestea se caracterizează prin debut în frageda copilărie, printr-o evoluție progresivă și prin eliminări urinare crescute privind diversele fracțiuni de mucopolizaharide, eventual depunerea acestor substanțe în țesutul conjunctiv din variate organe. Au fost identificate pînă în prezent 6 mucopolizaharidoze congenitale, pe baza simptomatologiei clinice și genetice (pedigreuri familiale) și biochimice, dar cu toată probabilitatea, ele nu epuizează întreaga heterogenitate a mucopolizaharidelor (Mc. Kusick, 1971). Tabelul de mai jos, prezintă caracterele principale ale celor șase mucopolizaharidoze identificate pînă în prezent, cu mențiunea că toate sînt condiționate genetic.

| Sindromul | Aspectul clinic | Transmiterea genetică | Caracteristica biochimică |
|---|---|---|---|
| I. Sindr. Hurler | Opacifierea precoce a corneeii și alte manifestări grave | Autosomal recesiv | Condroitin sulfat-B, Heparitin-sulfat |
| II. Sindr. Hunter | Evoluție mai ușoară ca la sindr. I, fără opacificări corneene | Recesiv legat de cromozomul X | ,, |
| III. Sindr. Sanfilippo | Modificări somatice discrete, afectarea severă a sist. nerv. central | Autosomal recesiv | Heparitin-sulfat |
| IV. Sindr. Morquio | Modificări osoase severe, opacificare corneeană, intelect deficitar, regurgitare aortică | ,, | Keratan-sulfat |
| V. Sindr. Scheie | Redoare articulară, facies grosolan, intelect deficitar, regurgitare aortică | ,, | Condroitin-sulfat B |
| VI. Sindr. Maroteaux-Lamy | Modificări osoase și corneene severe, intelect normal | ,, | ,, |

*Schema 13*

Identificarea lor biochimică rapidă se face mai ales din urină printr-un test de „screening" recomandat de Mc. Kusick (1971) după metoda Renuart ca reactiv folosindu-se cetil-trimetil-amoniu bromid (CTAB) în cadrul unei reacții simple de turbiditate, cu următoarele detalii tehnice :

1. Tampon citrat 1 mol., cu pH de 6 ;

2. Reactivul CTAB care se dizolvă treptat în cantitate de 5 g la 100 ml tampon citrat.

3. Procedura : se introduc 5 ml urină într-o eprubetă foarte curată, și se păstrează la temperatura camerei pînă ce temperatura probei de urină ajunge la temperatura camerei (urina ținută la frigider poate cauza reacții false).

— Se adaugă 1 ml de reactiv CTAB ;

— Peste 30 minute se citește cu ochiul liber turbiditatea, care dacă e prezentă (cu sau fără precipitat), constituie un test orientativ pentru eliminarea crescută globală a mucopolizaharidelor.

Identificările biochimice de o tehnicitate mai avansată, aparțin laboratoarelor specializate în acest sens.

E utilă și colorația cu May-Grünwald-Giemsa sau cu albastrul de toluidină, pentru identificarea materialului metacromatic din citoplasma limfocitelor sau a fibroblaștilor, mai ales în cazul sindromului Hurler-Hunter, Sanfilippo și Maroteaux-Lamy.

## ASPECTELE CLINICE

**Sindromul Hurler** (sinonim gargoilism, lipocondrodistrofie, sindr. Hurler-Pfanundler). E prototipul mucopolizaharidozelor. E o afecțiune gravă, mortală în prima decadă, fiind manifestată prin nanism, cu modificări radiologice caracteristice scheletice : scheletul mîinilor prezintă o decalcificare cu îngroșarea țesuturilor moi. Fosa pituitară e mărită (spre deosebire de sindr. Morquio) iar vertebrele nu prezintă aplatizarea caracteristică a sindr. Morquio, dar se observă gibus lombar, gît scurt, articulații rigide, o hepatosplenomegalie și o afectare cardiovasculară. Faciesul e grosolan, imitînd figurile grotești de statuiete ornamentale de pe acoperișul catedralelor gotice („gargouilles") (Vereanu), cu pleoape îngroșate, facies lat, macroglosie, dinți larg implantați, gură largă. Intelectul se deteriorizează progresiv, concomitent putînd apărea și o hidrocefalie progresivă, dată probabil de acumularea mucopolizaharidelor care interferează cu resorbția L.C.R., cu îngreunarea difuziunii prin bariera hemato-nevraxială. Ca alte semne se mai constată : unghii bombate și o hipertricoză. În urină se regăsesc cantități ridicate de condroitinsulfat B și de heparitin-sulfat, precum și o hipercolesterolemie. Granulații lipidice pot fi observate în cartilagii, ochi, ficat, splină, miocard și în ganglionii limfatici. Consanguinitatea a fost descrisă în 14% din cazuri. Diagnosticul diferențial comportă cistinuria (nefro-glicozuria) cu nanism, rahitism, hiperfosfatemie, precum și cu nanismul produs de alte cauze : primitiv, pseudodenerativ hipofizar sau distiroidic. În fig. 308 reproducem după Cocchi aspectul feței, în fig. 309 aspectul general al bolnavilor.



Fig. 308.

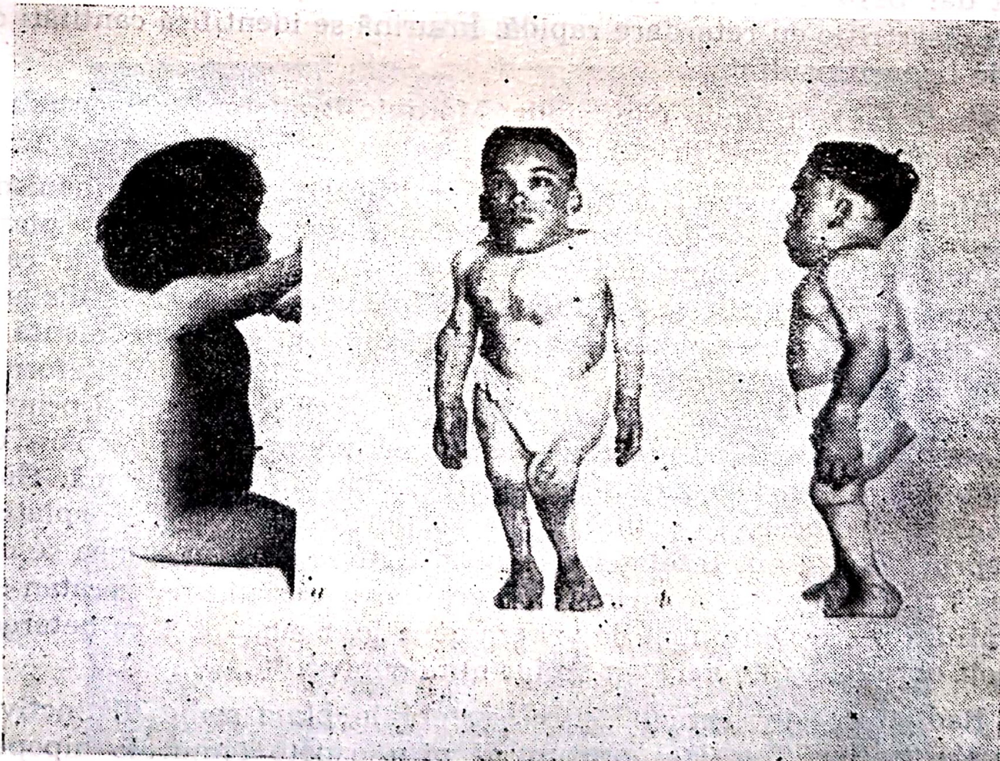


Fig. 309.

**Sindromul Hunter** apare cu manifestări biochimice mai reduse și are un prognostic mai puțin grav. Opacifierea corneană nu e obligatorie, dar se remarcă pigmentații ale fundului de ochi și slăbirea acuității vizuale, cu depunerea de mucopolizaharide la acest nivel (ex. histopatologic). Gibbusul lombar se observă rar. O caracteristică e surditatea progresivă, care apare ca și în sindromul Hurler, dar spre deosebire, în boala Hunter ea e însoțită și de retardare mintală, mai severă, ca și în sindromul Hurler și în aceste cazuri, se constată o hepatosplenomegalie o redoare articulară și modificări faciale precum și cardiovasculare motiv pentru care unii le identifică sub denumirea de boala Hurler-Hunter. Manifestările cutanate se caracterizează prin hirsutism, îngroșarea pielii degetelor, plicaturări la nivelul axilelor și a regiunii scapulare.

Spectrul biochimic e identic cu al sindromului Hurler, dar spre deosebire de acesta, transmiterea genetică e gonosomal-recesivă (legată de cromozomul X), cu posibilitatea de apariție singulară și la băieți (Mc. Kusick, 1971). Metacromazia citoplasmatică a fibroblaștilor cutanați, în culturi (Danes și Bearn, 1965), inclusiv mama subiecților, este prezentă.

**Sindromul Sanfilippo** (oligofrenia polidistrofică) se caracterizează printr-o retardare mintală gravă și modificări somatice minore. Nu se observă opacifieri corneene și nici alterații scheletice ca în sindromul Hurler și Hunter. Articulațiile prezintă o redoare moderată, hepatosplenomegalia e redusă ca și hirsutismul sau modificările de facies.

Afecțiunea debutează după vîrsta de 3—4 ani, copilul poate fi școlarizat dar peste 2—3 ani devine agitat, neatent și se deteriorează rapid, devine disartritic cu retardare rapidă. În urină se identifică cantități crescute de heparitinsulfat.

**Sindromul Morquio** (sin. sindr. Morquio-Brailsford, osteocondrodistrofia, sindr. Morquio-Ullrich).

Afecțiunea e caracterizată prin modificări de statură (nanism) și cheletale : articulații rigide sau relaxate și dureroase, picior plat sau ecvin, trunchi relativ scurt, cifoză lombară inferioară, torace în carenă, craniu mărit, nasul „în șa", gîtul scurt, față lată cu orbitele distanțate, dinții espasați, genu-valgum. Opacificarea corneeană e evidentă spre sfîrșitul primei decade de vîrstă, ca și regurgitarea aortică. Deformările scheletice nu sînt marcate de la naștere dar devin evidente în primii ani de viață, după care progresează, astfel că membrele inferioare devin nefuncționale. Apare o paraplegie prin compresiune rahidiană. Gibusul lombar apare precoce în primii 2 ani, corpurile vertebrale se aplatizează după primii 3—5 ani. Inteligența rareori e afectată. Afecțiunea se caracterizează prin eliminarea urinară intermitent crescută de keratan-sulfat în cantități mari. Din punct de vedere genetic, boala apare ca heterogenă, întrucît eliminarea de keratan-sulfat nu e cunoscută.

Radiologic sînt caracteristice vertebrele plate semn distinctiv față de boala Harler (fig. 310) precum și prin capete femurale hipoplazice și o cavitate cotiloidiană neregulată, cu hipoplazia oaselor iliace (fig. 311).



Fig 310.

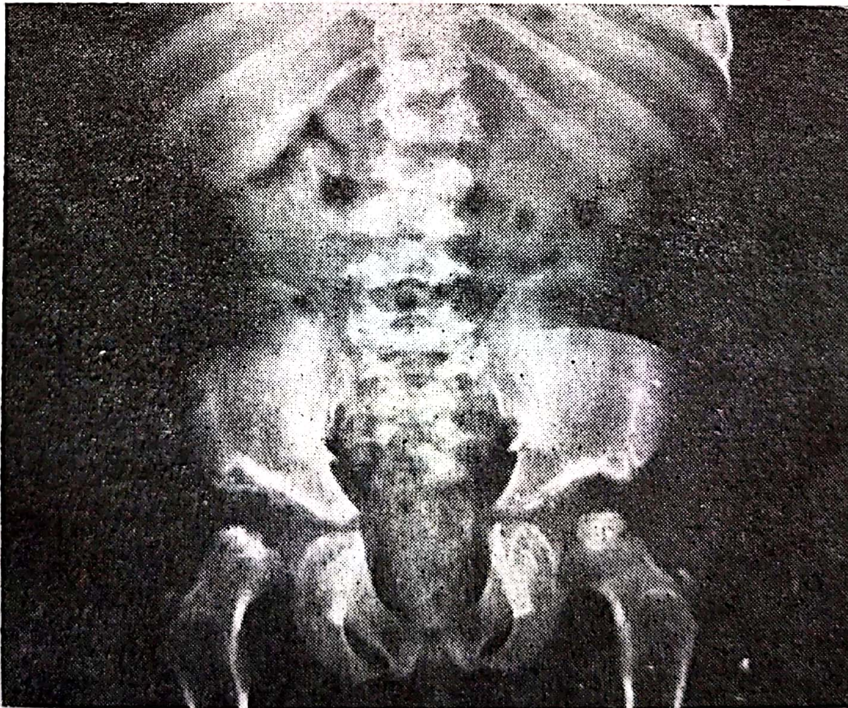


Fig. 311.

## POLIARTERITA (PERIARTERITA) NODOASĂ ȘI SINDROAMELE CONEXE

În cadrul bolilor de colagen, poliarterita nodoasă (PAN) are o situație particulară, prin afectarea primordială a arterelor mijlocii și mici, și mai puțin a capilarelor și venelor. Legată de bolile de colagen mai ales prin degenerescența fibrinoidă, ca numitor comun al colagenozelor, PAN se distinge prin particularități care conturează nu numai o autonomie, dar pune sub semnul întrebării apropierea de celelalte boli incluse în grupa colagenozelor, întrucît afectarea primordială a patului vascular, frecvența manifestărilor alergice de acompaniament, evoluția ondulantă, realizează tot atîtea legături între PAN și vascularitele alergice.

Luînd în considerare cadrul nosologic vast al vascularitelor alergice, alături de PAN e necesar de a se cuprinde unele sindroame mai mult sau mai puțin dramatice, și în care modificările avasculare prezintă analogii cu PAN. Între ele sînt de amintit alergidele vasculare cutanate de tip Gougerot-Ruiter, vascularitele nodulare recidivante de gambă descrise sub diverse denumiri de Montgomery-O'Leary și Barker, de Vilanova, Bäfvarsdedt, Gougerot etc. Aspectele lor clinice și paraclinice au fost expuse în monografia prof. Longhin și Ene-Popescu, la care facem trimitere. Din studiul lor de ansamblu, se poate conchide că între foarte numeroasele variante de vascularite alergice descrise pînă în prezent, pe lîngă unele trăsături clinice și histologice comune există diferențe de grad și, uneori *de nuanță,* ceea ce ar necesita o simplificare a clasificării lor. Aceste clasificări expuse în monografia citată într-o măsură completă, cu peste 25 de variante, se bazează pe criterii diferite, fie clinice, fie histologice, fie patogenetice sau etio-patogenetice.

În toate cazurile însă, în stabilirea cadrului nosolozic de vascularită e necesar a se ține seama de următoarele două criterii histologice enunțate de Longhin și Ene-Popescu : 1) existența unor modificări inflamatorii în peretele vascular și în jurul acestuia ; 2) condiția ca procesul vascular să nu reprezinte extinderea unei inflamații de la nivelul țesuturilor învecinate. Aceste reacții sînt foarte variate ca structură tisulară.

În formele grave ele se caracterizează prin necroza fibrinoidă a pereților vasculari, însoțită de un infiltrat celular bogat în polinucleare

neutrofile, și cu prezența de eozinofile și mononucleare, care în studiul de regresiune sînt urmate de obliterarea prin tromboză, cu fibroza peretului sau eventuala recanalizare a trombului.

În alte forme, apare o reacție inflamatorie cu edem și infiltrat limfo-monocitar urmat sau alternat cu un infiltrat granulomatos vascular și perivascular, cu tumefierea endoteliului și depozite de fibrinoid depuse subendotelial.

Pe lîngă reacțiile tisulo-celulare amintite, se pot observa imagini microscopice de leucocitoclazie (așa-numitul „praf nuclear“) cu fragmentarea nucleară a leucocitelor neutrofile, cu prezența în proporții variate a eozinofilelor sau o reacție periferică celulară de tip granulomatos, cu celule gigante.

În clasificarea care o propunem, avînd drept criteriu *evoluția clinică și prognosticul* afecțiunii, distingem :

1. *Angeite cu prognostic grav (fatal) sau rezervat* privind deznodămîntul final sau restituția „ad integrum“. Din această categorie fac parte angeitele sistemice cu leziuni multiple viscerale și manifestări cutanate, incluzînd :

— Poliarterita (panarterita sau periarterita) nodoasă
— Granulomatoza alergică vasculară Churg-Strauss
— Alergia vasculară Harkavy și angeita prin hipersensibilizare Zeek
— Granulomatoza Wegener (granulomatoza mediofacială)
— Arterita gigantocelulară (boala Horton și afecțiunile conexe)
— Boala fără puls (Takayasu)
— Papuloza atrofiantă malignă (Degos)

2. *Angeite din cadrul celorlalte colagenoze majore :* arteriolita reumatoidă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita și lupusul eritematos sistemic. În aceste afecțiuni bine conturate nosologic, evoluția leziunilor vasculare depinde de tipul colagenozei.

3. *Vascularite predominant cutanate, cu evoluție în general benignă, acută sau cronic-recidivantă.* Ele pot avea mai rar și un caracter sistemic. Dintre ele fac parte :

— ca îmbolnăviri ale vaselor mici : angeitele acute sau cronice sub forma arteriolitei dermice descrise de Gougerot și Ruiter, dermatita necrotică-nodulară (Werther), eritemul nodos, vascularitele hipodermice nodulare cronic-recidivante (de tip Montgomery-O'Leary-Barker etc.) precum și aspectele de livedo racemos și reticular etc. ;

— diversele forme de capilarite leucocitolazice sau hemoragice ca purpura anafilactoidă (Henoch-Schönlein), purpura-eczematoidă etc.

## POLIARTERITA (PERIARTERITA) NODOASĂ (PAN)

Denumirea dată de Kussmaul și Maier de periarterită nodoasă e criticabilă (Talbott) întrucît afectarea cuprinde toate tunicile vasculare inclusiv intima, iar îmbolnăvirea venelor și capilarelor ar implica o denumire mult mai cuprinzătoare. PAN și afecțiunile corelate pot fi considerate ca făcînd parte din colagenoze, datorită prezenței sistemice

a degenerescenței fibrinoide a peretelui arterelor mijlocii și mici. Simptomatologia lor clinică este extrem de variată, ea fiind în raport cu afectarea majoră a vaselor dintr-un anumit organ sau sistem (rinichi, inimă, tract gastro-intestinal, sistem nervos central, musculatură, oase, piele etc.).

*Istoric:* denumirea de periarterită nodoasă a fost dat de Kussmaul și Maier în 1866 în legătură cu un caz autopsiat, caracterizat histologic prin prezența unor modificări de tip inflamator, iar clinic prin leziuni nodulare subcutanate, palpabile pe torace, abdomen și extremități. La necropsie, noduli asemănători au fost identificați și pe traiectul unor artere din stomac, ficat, splină, plămîni, inimă, microscopic avînd aspectul unor anevrisme. Evoluția afecțiunii a fost rapid progresivă spre un deznodămînt fatal, *precedat* de simptome musculare ca mialgii intense, slăbirea forței de contracție, precum și simptome de afectare renale, intestinală, nervoasă etc., însoțite de o eozinofilie marcată.

*Incidența bolii* este dificil de estimat din cauza simptomelor necaracteristice clinice și de laborator, diagnosticul de certitudine fiind posibil numai prin histologie, respectiv prin necropsie. E de remarcat că incidența PAN în marile spitale, prezintă o treptată augmentare : Rich consemna stabilirea diagnosticului de PAN în perioada 1916—1935 la Spitalul John Hopkins din Baltimore de un caz la 1600 autopsii, în timp ce în următorii 8 ani (1939—1947) proporția a crescut pînă la 1 : 137 autopsii.

Acțiunea e observată cu predominanță la bărbați (proporția 3 : 1 față de femei), clasic debutul fiind la vîrsta mijlocie, între 20—50 de ani, fără ca limitele să fie nete, fiind observate cazuri atît la nou-născuți cît și la octogenari (Talbott).

*Relațiile PAN cu celelalte colagenoze difuze.* Încă din 1923, Ophulus a semnalat legăturile posibile ale PAN cu boala reumatică, aducînd ca argumente prezența în antecedentele bolnavilor a unor puseuri recente de reumatism poliarticular acut, a unei amigdalite sau altor infecții de focar. Observația a fost confirmată ulterior de Friedberg și Gross, jumătate din bolnavii observați de ei avînd în antecedentele lor un reumatism poliarticular acut sau o valvulopatie, fiind posibilă și identificarea histologică în miocardul celor necropsiați a unor noduli Aschoff-Talalaiev.

E de remarcat de asemenea faptul că în simptomalogia PAN se identifică artralgii sau alte semne articulare care pledează pentru un reumatism poliarticular acut sau LES (l. eritematos sistemic) semne care pot recidiva din faza precoce pînă în stadiul final al PAN. Au fost de asemenea descrise cazuri de PAN cu fotosensibilizare cu prezența celulelor I.E., arteriolite glomerulare considerate specifice pentru IES („în ansă de sîrmă“) etc.

S-au observat și imagini histopatologice aproape similare cu cele din IES, DM și SSP (afectare sistemică progresivă), dar au fost constatate și cazuri cu evoluție ondulatorie, uneori cu aspect predominant de DM, alteori de LES.

Vascularita din PAN constituie simptomul comun predominant cu alte colagenoze și în primul rînd cu poliartrita reumatoidă (PR), dar

pentru vascularita din PR pledează apariția nodulilor din vasele mici, limitarea infiltratului celular în adventiție și celularitatea lui compusă predominant din mononucleare cu distrucția redusă a peretelui arterial. Leziunile vasculare din DM (Dermatomiozită) pot avea caractere necrotice, asociate de infiltrate granulomatoase, cu aspect apropiat de PR. Focarele granulomatoase viscerale descrise în PR sînt mai puțin distructive ca cele din PAN. Există însă cazuri în care delimitarea dintre o PR cu arterită difuză sau o PAN cu o proeminentă afectare articulară a fost imposibil de tranșat. Ball a conchis că în general artrita nu aparține de PAN dar în schimb bolnavii de PR sînt cu mult mai susceptibili de a prezenta în cursul afecțiunii lor o vascularită de tipul PAN. În același sens pledează și observațiile efectuate de Bywaters, și Scott de cazuri de PR cu leziuni ulceroase și gangrenoase, la care post-mortem s-au identificat modificări vasculare viscerale, asemănătoare cu cele din PAN, în timp ce leziunile cutanate erau similare cu cele din SSP sau LES.

În speculațiile privind rolul jucat în patogeneza PAN de tratamentul cu corticosteroizi, e de remarcat studiul lui Kemper și col. care au găsit leziuni generalizate de tipul PAN la 4 din bolnavii tratați cu aceste preparate, în timp ce o serie mai mare de bolnavi suferind de aceeași afecțiune dar netratați cu cortizonice, prezentau leziuni vasculare mai puțin extinse nesistemice, cel mult într-un singur organ, mai ales cu fibroză concentrică perivasculară. Împotriva acestei opinii, pledează studiul lui Short și col. care cercetînd tegumentele în direcția unei vascularite la 293 bolnavi de PR tratați cu cortizonice, n-au observat cazuri de vascularite. Talbott consideră că pericolul potențial al cortizonicelor în producerea PAN a fost exagerat, plecînd de la extrapolări nejustificate fiind vorba de cazuri tratate și cu sulfamide, cu seruri etc.

## ETIO-PATOGENEZA

Cu cîteva decenii în urmă, PAN era considerată ca singura entitate morbidă de tipul vascularitei sistemice. Probabilitatea unui factor alergic cu rol în patogeneza afecțiunii, a fost sesizată în 1923 de către Gerlach prin identificarea necrozei arteriolare în cadrul fenomenului Arthus, cu care leziunile de PAN prezintă asemănări. Studii clinice de ansamblu au confirmat ulterior această ipoteză : Rich și col. au reprodus la iepuri prin injecții repetate de ser de cal asociate cu sulfamide, o maladie experimentală cu leziuni asemănătoare cu cele de la om. Aceste cercetări experimentale au fost confirmate prin observații clinico-histologice la om, efectuate tot de Rich, găsindu-se leziuni tipice de PAN la 5 pacienți cu fenomene de hipersensibilizare la serul de cal și la sulfamide. Experimental, prin aceeași tehnică s-au obținut și leziuni de glomerulonefrită, suspicionîndu-se și un mecanism de autoîntreținere. Hawn și Janeway au constatat că albumina bovină produce mai ales leziuni arteriale, în timp ce gamaglobulina dă naștere preponderent la leziuni glomerulare și mai rar cardiace. Germuth și col. au demonstrat că vascularita indusă experimental prin fracțiuni proteice apare simultan cu conjugarea antigenului cu anticorpii, și că albumina de bovine produce atît leziuni arteriale cît și glomerulare.

Cercetările privind rolul sulfamidelor în producerea unor leziuni vasculare experimentale de tip PAN la rozătoare, realizate de French şi Waller au evidenţiat posibilitatea reproducerii unei miocardite interstiţiale cu eozinofile cu asemănări faţă de cele observate la om, în urma aceleiaşi terapii.

În aceeaşi ordine de idei sînt de menţionat cercetările lui More şi col. care au evidenţiat la 375 bolnavi trataţi cu sulfamide, existenţa unor leziuni de vascularită. Zeek a considerat că vascularita produsă de sulfamide, este un exemplu de angeită prin hipersensibilizare, care poate fi însă diferită de PAN. Privind declanşarea unei PAN de către un factor iatrogen, se cunosc cazuri în care s-au implicat penicilina, mercurul, preparate arsenicale, tioureea, iodul, tiazidele şi seroterapia, precum şi sensibilizarea la unele plante.

Ipoteza unui mecanism de hipersensibilizare este susţinută şi de succesiunea astm bronşic-PAN, la intervale între 1—25 ani după cum au subliniat Rackemann şi Greene. În acest sens statistica din 1945 realizată de Wilson şi Alexander pe 300 cazuri de PAN colaţionate din literatură, a relevat o coincidenţă de 18% iar datele prezentate pe 175 cazuri adunate de Nuzum pledează pentru o coincidenţă de 2,5%.

Asocierea dintre hipertensiunea arterială şi PAN pare de asemeni semnificativă : Selye şi Pentz au descris în 1943 un model experimental de PAN indus la şobolani prin nefrectomie unilaterală, asociată cu administrarea de dezoxicortizon-acetat şi dietă hipersodată. În patologia umană, după statistica întocmită de Willens şi Glynn pe 94 cazuri de PAN, incidenţa hipertensiunii arteriale se cifra la 60%, în 10% hipertensiunea precedînd iar în 37% apărînd simultan cu PAN. Reacţii alergice au fost observate mai ales la grupul de normotensionali, iar PAN a apărut mai ales la hipertensivii nealergici. În patogeneza PAN a fost implicată de asemeni şi hipertensiunea din circulaţia pulmonară, apărută fie secundar după o stenoză mitrală fie după cardiopatii congenitale, fie în asociere cu un astm bronşial. Zeek a subliniat corelaţia dintre hipertensiune şi PAN, nu numai pe baza argumentelor clinice dar şi pe modele experimentale de hipertensiune nefrogenă la şobolan (prin bandajarea rinichilor cu fire de mătase), obţinînd pe această cale leziuni vasculare de diverse grade cu asemănări microscopice faţă de PAN. Cele de mai sus au permis autoarei să sugereze conexiunea dintre PAN şi o hipertensiune rapidă evolutivă. Rose şi Spencer sînt de părere că hipertensiunea e mai mult consecinţa leziunilor renale din PAN apărînd în faza de cicatrizare a alteraţiilor vasculare de la acest nivel, ipoteză care azi se bucură de o largă accepţiune.

În patogenia PAN s-au incriminat şi factori infecţioşi. Spiegel a remarcat existenţa unor prodromuri de tip infecţios sub forma de amigdalite, sinuzite acute, scarlatină sau reumatism poliarticular acut. Au fost descrise cazuri precedate de hepatite induse prin injecţii. În unele cazuri s-a observat titruri de ALSO şi de antihialuronidază crescute, iar în domeniul experimental merită a releva cercetările lui Glaser şi col. care au constatat apariţia unei panarterite cronariene segmentare la şobolani, după injecţii intrapulmonare repetate cu streptococi hemolitici. Din cele de mai sus, cît şi din analiza unor cazuri clinice, Rose şi Spencer au conchis că în patogenia PAN, rolul unui

răspuns imun anormal față de antigeni bacterieni localizați mai ales pulmonar joacă un rol important.

Infecțiile virale au fost de asemenea incriminate : Gocke și col. au identificat la 4 din 11 bolnavi de PAN prezența antigenului Australia. Un studiu longitudinal efectuat de Sergent și col. pe 21 cazuri de PAN a relevat că 9 erau purtători cronici de AgHBs. Trepo a găsit prezența de AgHBs la 11 din 15 bolnavi de PAN.

Privitor la mecanismul de apariție a fibrinoidului în peretele vascular, e de menționat că cercetări recente histo-imunologice cu anticorpi antifibrină, au arătat identitatea fibrinei cu fibrinoidul vascular apărut în grupa colagenozelor ca PR, LES, PAN și DM (Gitlin și col.). Alte cercetări utilizînd tehnica imunofluorescenței au evidențiat prezența de globuline, albumine și complement. Prin aceeași metodă, globulinele au fost identificate ca aparținînd fracțiunii gama.

Se poate deci presupune cu mari șanse de probabilitate că vascularita din PAN și bolile corelate e produsă de complexe imune (precipitări de complexe antigen-anticorp-complement) (Berceanu și col.) similar cu evenimentele din boala serului. În aceeași ordine de idei e de remarcat faptul că Yust și col. au evidențiat prezența în serul bolnavilor de PAN a unui factor citotoxic, factor regăsit și la membrii lor de familie asimptomatici. Acest factor a fost identificat ca o fracțiune de IgG, activă față de leucocitele umane și față de celulele renale cultivate în vitro. Depozitele de complexe imune au fost identificate și cu ajutorul microscopiei electronice, fiind regăsite atît în pereții vasculari cît și în glomerulii renali.

Se poate deci conchide în etapa actuală de cunoștințe că în PAN există un mecanism imun, care produce precipitări de complexe imune în peretele vascular, precipitările activează sistemul complementar, fenomen ce are drept consecință creșterea permeabilității vasculare, depunerea de fibrinoid, diapedeza leucocitară și alterarea membranelor vasculare, în ultimul eveniment participînd și lizozomii leucocitari (Talbott). Întreținerea reacțiilor în concepția lui Talbott este favorizată de hipertensiunea arterială, infecțiile bacteriene și virale, traumatisme, medicamente sensibilizante precum și de factori genetici predispozanți. Datele de mai sus constituie tot atîtea verigi comune cu celelalte colagenoze sistemic ca LES, SSP, DM.

## MODIFICĂRI HISTOPATOLOGICE

Leziunea tipică pentru PAN apare în tunica medie a *arterelor de calibru mijlociu și mic,* fiind caracterizată prin necroză cu depunere de fibrinoid și un infiltrat predominant cu polinucleare neutrofile. Pot fi afectate și venele. Leziunile apar în vasele renale, ale tractului gastrointestinal, în vasele nervilor periferici, pulmonare, cerebrale, musculare, cutanate, ale testiculelor, suprarenalelor, cordului, ficatului, ale ganglionilor limfatici și splinei. Ca sediu preferențial se relevă localizarea lor la bifurcația arterelor mijlocii (localizare notată încă de Kussmaul și Maier). Necroza poate fi parcelară sau cu interesarea întregii circumferințe a peretelui

vascular. Prin progresiunea în vecinătate pot fi afectate și vasele mai mici sau mai mari. Microscopic leziunea debutează în tunica medie și este acompaniată de edemul peretelui întreg, după care apare degenerescența fibrinoidă cu afectarea lamei elastice interne și constituirea infiltratului celular cu neutrofile și eozinofile. În progresiunea leziunii e cuprinsă și intima arterială și chiar lumenul vascular prin formarea unui tromb, iar la periferie în adventiție se constituie un infiltrat cu celule mononucleare de tip limfo-plasmocitar. Celulele gigante sînt de obicei absente. Tardiv apare o proliferare fibroblastică într-un aranjament concentric în „foi de ceapă". Fenomenele descrise pot coexista, fiind observate pe aceeași secțiune într-o parte tromboze, cu sau fără recanalizare iar în altă parte, apariția de anevrisme microscopice.

Prin inflamația cronică periarterială iau naștere nodozități, iar prin necroza mediei pot apărea microanevrisme, cu posibilitatea unei perforări urmate de hemoragii. Microanevrismele pot apărea histologic și în „vasa vasorum".

Arkin a propus stadializarea leziunilor vasculare în patru etape: 1) *stadiul degenerativ,* în care arteriolele lipsite de „vasa vasorum" prezintă o degenerescență hialină a tunicii medii. Subintimal poate apărea în același timp un edem cu un exudat fibrinos. Arterele de calibru mai mare posedînd „vasa vasorum", prezintă o degenerescență hialină a stratului extern al tunicii medii, în zona apropiată de elastica externă. 2) *Stadiul inflamator* se caracterizează printr-un infiltrat celular cu polinucleare, limfocite și plasmocite situat în media și adventiția vasculară, care poate fi asociat cu distrucția straturilor interne ale tunicii medii și elasticei interne. Modificările se însoțesc de tromboze, infarcte și formarea de microanevrisme nodulare. 3) *Stadiul granulomatos-reparativ* caracterizat prin proliferarea remarcabilă a fibroblaștilor de la adventiție pînă la zona inflamatorie, cu reducerea numerică a polinuclearelor neutrofile și înmulțirea limfocitelor și plasmocitelor, prezente fiind și eozinofilele. Un fenomen caracteristic pentru acest stadiu e recanalizarea trombilor. 4) *Stadiul de fibroză* în care peretele vascular afectat de procesele anterioare devine o adevărată cicatrice fibroasă (imagine în „foi de ceapă") cu reducerea sau obliterarea lumenului.

După Arkin, pot exista anumite corelații între simptomele clinice și stadiile histopatologice descrise. Primul stadiu din punct de vedere clinic de obicei e silențios. Simptomele inițiale apar în stadiul inflamator, cu alura clinică a unui proces infecțios general. Manifestările sistemice, de grade și localizări variate, sînt consecința trombozelor și infarctelor consecutive, a formării de microanevrisme și a hemoragiilor date de ruperea acestora. În stadiul granulativ poate surveni o cașexie, în eventualitatea că leziunile sînt multiple și diseminate. Persistența simptomelor clinice după regresiunea stării febrile poate fi pusă pe seama reducerii vascularizației organelor afectate. Remisiunea e în funcție și de formarea unei circulații colaterale, afectarea *proeminentă* fiind la nivelul organelor cu circulație de tip terminal ca rinichii sau testiculele. Dahl și col. au remarcat că din 44 cazuri examinate la autopsie, 41 prezentau leziuni testiculare cu afectarea arterelor cu infarcte și

degenerescență focală. Biopsia testiculară poate fi deci importantă în stabilirea diagnosticului, chiar în absența unei suferințe clinice loco-regionale.

În ordinea frecvenței urmează inima în timp ce plămînii sînt afectați numai într-un sfert din cazuri. Leziunile pulmonare rareori sînt macroscopice, mai des fiind decelabile numai microscopic, ele interesînd mai ales arterele bronșice, cu imagini similare cu cele din alte organe.

## SIMPTOMELE CLINICE

Se subliniază în general *lipsa unor semne caracteristice.* Manifestările morbide sînt foarte variabile de la caz la caz, cu deosebire în stadiile precoce. Debutul poate fi brutal sau insidios, poate imita un reumatism poliarticular acut, o febră tifoidă sau bruceloză. În unele cazuri predomină simptomele abdominale imitînd o colecistită acută, peritonită sau un alt sindrom acut. Afectarea difuză a musculaturii poate imita tabloul unei trichinoze, al unei polinevrite sau miozite. Simptomele cutanate ca, și cele cardiace, apar mai tardiv, cele mai tîrzii fiind cele central-nervoase.

În cazul unui debut insidios apar subfebrilități cu slăbirea în forțe și greutate, palpitații, dureri abdominale, dispnee, tuse, cefalee, vomitări sau alte tulburări. Durerea, ca simptom proeminent, poate fi difuză sau localizată. În alte cazuri simptomatologia poate reproduce semnele unei nefropatii (mai ales de tipul glomerulonefritei), ale unei hipertensiuni esențiale, ale unui astm bronșic, bronhopneumonii, infarct miocardic sau insuficințe coronariene.

Examenul clinic general poate evidenția fie o paloare, fie o erupție de tip variat. Tahicardia este disproporționată față de temperatură. Pot fi remarcate modificări senzoriale, creșterea tensiunii arteriale sau chiar o stare de emaciere. Febra de obicei e moderată, putînd avea un caracter continuu timp de mai multe săptămîni, dar poate avea și o alură septică cu transpirații difuze.

Pe lîngă simptomele generale nespecifice sus-amintite, se constată și simptome date de suferința organului sau sistemului afectat cu preponderență :

*Rinichii :* suferința aparține în primul rînd vaselor renale, care sînt afectate după cum am mai amintit, în majoritatea cazurilor. Ralston și Kvale relatează următoarea ordine a frecvenței de simptome : lumbalgia persistentă sau intermitentă, nicturia, disuria, hematuria, anuria sau din contra incontinența urinară. Urina conține în 90% din cazuri, elemente patologice. Asocierea nefropatiei cu hipertensiunea arterială e de prognostic nefavorabil. Insuficiența renală poate fi deseori cauza decesului. Insuficiența renală cu oligurie poate să apară și precoce. Sînt cunoscute și cazuri de deces prin ruptura anevrismelor arterelor interlobulare renale, cu hematom perirenal. Modificările macroscopice de obicei sînt variate, fie de tipul unui infarct renal, al nefrosclerozei, al glomerulonefritei, al unei hemoragii retroperitoneale sau ale hidro-

nefrozei suprainfectate. Posibilitatea unei PAN trebuie ridicată în toate cazurile de hipertensiune progresivă, cu cercetarea aparatului renal.

*Modificările cardiace* cele mai frecvente şi importante sînt de tipul suferinţei miocardice, care poate fi primară sau secundară hipertensiunii persistente. Insuficienţa cardiacă e una din cele mai frecvente cauze de deces, iar modificările histologice difuze sînt prezente în majoritatea cazurilor. Leziunile focale apar în mai puţin de jumătate din cazuri. S-au observat alteraţii coronariene şi ale vaselor mici, cu fibroză miocardică consecutivă. Poate apărea şi o pericardită fibrinoasă, dar tabloul poate îmbrăca şi pe cel al unui infarct tipic. Poate apărea o tamponadă pericardică prin rupturi de anevrism coronarian. Ateroscleroza coronariană are o incidenţă ridicată, ca şi insuficienţa ventriculară stîngă. În ciuda frecvenţei afectării coronariene, crizele tipice de angor apar numai în rare cazuri.

Se pare că afectarea coronariană este mai frecvent observată la copii, cîteodată fiind singura leziune vasculară, cu posibilitatea unor anevrisme urmate de rupturi şi inundare pericardică sau de tromboze extinse (Talbott).

*Tractul gastro-intestinal* poate prezenta o suferinţă precoce, de debut sub formă de dureri abdominale localizate în epigastru sau hipocondrul drept, sau dureri difuze. Pot apărea greţuri, vomă, balonări, diaree şi melenă sugerînd un abdomen acut. Simptomele pot avea caracterele unei ocluzii intestinale, ale apendicitei acute, ale unui ulcer penetrant. De menţionat că între simptomele subiective şi modificările anatomo-patologice, nu există relaţii strînse.

Atingerea vaselor abdominale are următoarea frecvenţă : jejun, ileon, colon, stomac, duoden, regiunea rectosigmoidiană, apendice. Ele se manifestă prin infarctări, hemoragii, ulceraţii, perforări cu peritonită secundară. Recto-sigmoidoscopia şi coloscopia pot evidenţia vase trombozate. Vascularite de tip PAN dar localizate au fost descrise mai ales la femei, fiind afectate vasele din apendice, colecist, sau uter. Relaţiile acestor angeite localizate cu PAN sistemică nu e certă.

*Ficatul* poate prezenta de asemenea o mare varietate de simptome cu tabloul unui icter, hepatită sau ciroză, respectiv colecistită acută sau calcul inclavat. Ficatul poate fi afectat primar printr-o vascularită difuză sau secundar ca un ficat de stază. Leziunile vasculare se caracterizează prin tromboze cu infarctări extinse, hemoragii, focare inflamatorii sau necrotice. Afectarea histologică a ficatului e mai des întîlnită decît suferinţa clinică. Angiografia hepatică poate fi de folos în identificarea microanevrismelor. Ruptura unui anevrism hepatic poate duce în mod excepţional la un hemoperitoneu. De menţionat că anevrisme şi tromboze pot apărea şi în alte organe ca în pancreas. Simptomele de colecistită acută sînt produse de alteraţiile vasculare din peretele veziculei biliare, şi pot da naştere excepţional şi la rupturi ale acestuia.

*Pancreasul* poate prezenta o suferinţă de tipul pancreatitei cu degenerescenţă grasă, cu sau fără diabet, dar cu prezenţa constantă a modificărilor vasculare.

*Plămînii* pot prezenta în cadrul PAN numeroase simptome clinice şi paraclinice : tuse şi expectoraţie hemoragică, independentă de un

sindrom astmatiform, dureri toracice cu efuziuni pleurale hemoragice, simptomele pulmonare fiind proeminente în cazurile cu o evoluție rapidă. În aceste cazuri la autopsie se observă modificări ale arterelor pulmonare și/sau bronșice, iar parenchimul poate prezenta focare de atelectazie, de emfizem, empiem, bronhopneumonie sau embolie pulmonară cu leziuni unice sau multiple.

Incidența ridicată de afectare pulmonară la bolnavii descriși de Zeek în cadrul „angeitei prin hipersensibilizare" sau de Churg și Strauss în „angeita granulomatoasă alergică" este semnificativă. Ea se caracterizează prin leziuni vasculare, uneori limitate la plămîni, pneumonie necrotizantă, pneumonie anafilactică după medicamente etc., apărute la mai multe luni după debutul bolii. Asocierea dintre PAN și astmul bronșial a deschis drumul ipotezelor de hipersensibilizare (Talbott). Numeroși bolnavi cu astm bronșial urmat de PAN au prezentat o eozinofilie de 10—80%, spre deosebire de cazurile de PAN fără astm, în care eozinofilia n-a depășit 6% (Talbott).

*Sistemul nervos* central și periferic poate prezenta simptome premonitorii sau simptome de suferință dominantă. Uneori semnele nervoase apar numai în faza terminală a maladiei. Modificările histologice sînt prezente în 80% din cazurile de PAN.

Suferința encefalului se poate traduce prin simptome psihice ca: modificări de caracter și comportament, delir sau psihoză de tip toxic sau simptome neurologice ca: cefalee, tulburări de vorbire, tulburări de vedere, hemianopsie, nistagmus sau simptome de suferință cerebeloasă. Ca simptome mai rare s-au descris: vertij, peralizie facială oculară sau a extremităților, hemiplegie sau chiar paralizie ascendentă de tip Landry. În aceste cazuri diagnosticul de PAN e orientat prin coexistența simptomelor generale de boală. Frecvența simptomatologiei nervoase crește în stadiul terminal. La autopsie se constată abcese cerebrale multiple, nevrită difuză, dar mai ales afectarea arterelor vertebrale, carotide, meningeale și cerebrale. La tineri afectarea arterelor menigeale e mai frecvent observată, manifestîndu-se clinic prin simptome de epilepsie focală. S-au observat și leziuni de meningoencefalită ca și de meningită.

Neuropatia periferică este prezentă în aproximativ jumătate din cazurile de PAN, sub forma de parestezii, nevralgii, paralizii, dispariția reflexelor profunde, senzații de arsuri tegumentare etc. Nevrita periferică poate să apară după mai multe luni de la debutul bolii, pot prevala fie semnele senzitive fie cele motorii. Debutul poate fi insidios sau brutal, semnele pledînd pentru o mononevrită sau o polinevrită, cu distribuție asimetrică, fără o topografie caracteristică.

Lovshin și Kernohan au găsit mai ales afectarea vaselor nervilor („vasa nervorum"), prezentă în circa 70% din cazuri. În toate cazurile cu observarea acestor vase s-au găsit semnele de polinevrită. Modificările microscopice se caracterizează prin îngustarea lumenului vascular, cele mai pronunțate fiind regăsite la arteriole. Fasciculele nervoase prezintă semne de degenerescență valeriană, mai ales în partea distală a nervilor. Semnele inflamatorii sînt deobicei absente. Uneori se pot observa adevărate infarctări vasculare, situate mai ales sub teaca nervoasă, mai rar interfascicular.

*Ochii* pot fi afectaţi într-o frecvenţă variabilă, atingerea oculară fiind raportată între 20—75% de diferiţi autori (Talbott), îmbolnăvirea lor prezentîndu-se după Hollenhorst şi Henderson prin următoarele suferinţe : (a) afectarea vaselor mijlocii şi mici de la nivelul fundului de ochi. Afectarea vaselor coroidiene se manifestă prin arii edematoase cu margini relativ nete. În caz că leziunile sînt mai extinse, ele pot produce dezlipirea retinei. S-a mai descris ocluzia arterei centrale a retinei, sclerita, tenonita, afectarea arteriolelor orbitare, a muşchilor oculomotori, hemoragii intraoculare masive, exoftalmia. (b) Leziuni exudative urmate de edem palpebral, conjunctival sau cornean, sau de iridociclită. (c) Afectarea maculei optice printr-o retinopatie sau de o hipertensiune intracraniană cu nevrită ischemică. (d) Retinopatie hipertensivă secundară alteraţiilor renale, cu hemoragii, exudate, edem papilar şi dezlipire retiniană. (d) O retinopatie similară cu cea din hipertensiunea arterială malignă.

Alte manifestări patologice din partea ochilor se referă la apariţia unei tromboze a venei retiniene urmată de pierderea subită a vederii, uveita anterioară acută, apariţia de infiltrate în zona de joncţiune sclero-corneană, ulcere necrotice ale corneei etc. Modificările vasculare sînt cele mai tipice.

*Simptome musculare, tendinoase şi articulare* pot apărea ca o modalitate de debut. Mialgiile pot fi consecinţa vasculopatiei sau neuropatiei. Miozita poate fi acută, imitînd dermatomiozita sau trichinoza, poate fi difuză sau localizată. Artropatia e corelată probabil cu afectarea vaselor articulare, fiind dominată mai mult de dureri decît de tumefieri.

Freedmann şi col. împart simptomele musculo-articulare în : (a) mialgii şi artralgii ; (b) manifestări de tipul reumatismului poliarticular acut sau subacut şi (c) de tipul poliartritei reumatoide deformante.

*Pielea* este afectată la aproximativ un sfert din bolnavi. Sînt cunoscute cazuri de PAN cu manifestări predominant cutanate, ceea ce constituie un semn de prognostic favorabil (Talbott). Erupţia poate îmbrăca aspectul eritemului polimorf, al dermatitei gangrenoase, de livedo racemos sau reticular febril, al erupţiei de tip urticarian, bulos, purpuric, papulos, nodular sau pigmentar. Pot apărea ulceraţii bucale. La examenul histopatologic se constată modificări ale capilarelor şi vaselor dermice şi hipodermice, caracteristice pentru PAN, care poate evolua pînă la ischemie, necroză prin infarct sau hemoragii. Afectarea arterelor mai mari poate produce ulcere gangrenoase sau chiar mutilări.

Nodulii dermici sau hipodermici constituie un simptom important de diagnostic, dar alteraţiile specifice se observă numai la examenul histologic. Localizarea lor e foarte variată, putînd apare aproximativ la 10% din cazuri, pe extremităţi, torace, abdomen, faţă, mucoasa bucală, spate, pielea păroasă a capului, scrot etc., fiind grupaţi sau izolaţi cu un diametru de la 1—2 mm pînă la mărimea unei alune. Hemoragia prin ruptura unui anevrism, poate produce creşterea volumului lor la mai mulţi cm.

*Glandele endocrine* sînt afectate rareori. Excepţie fac testiculele care pot prezenta tumefieri nodulare dureroase, date de vascularită.

Orhita primară prin infarctări vasculare este foarte rareori observată. Se mai citează cazuri de vascularite la nivelul suprarenalelor, cu posibilitatea de infarcte.

## EXAMINĂRILE DE LABORATOR

*Urina* conţine inconstante elemente patologice. Mai des apare proteinuria cu sedimentul plin de hematii, cilindri granuloşi sau hialini sau leucocite. Odată cu scăderea funcţiei renale apare azotemia, poliuria şi izostenuria.

*Sîngele* prezintă o anemie hipocromă, neproporţională cu paloarea bolnavilor. Anemia pronunţată e un semn indicator pentru microhemoragii oculte sau pentru insuficienţa renală. Există deobicei o leucocitoză crescută, dar poate exista şi o leucopenie. Se constată o polinucleoză cu predominanţa elementelor tinere, dar mai tipică e eozinofilia care poate atinge proporţii de 15—25% sau chiar mai mult (7), incidenţa ei fiind mai mare la bolnavii cu antecedente pulmonare şi mai ales la cei cu astm bronşic, cu un istoric lung de suferinţă. În rare cazuri tabloul sanguin poate imita o leucoză eozinofilică. Se mai poate observa prelungirea timpului de coagulare şi o fragilitate capilară crescută. VSH e accelerată, mai ales în arterita granulomatoasă. Se observă hipoproteinemie şi inversarea raportului albumino-globulinic, pot apărea teste fals pozitive de sifilis, celule LE şi pozitivarea factorului reumatoid sau a antigenului Australia. Arteriografia digitală poate indica îngustarea vaselor.

În cazul apariţiei simptomelor nervoase centrale, LCR prezintă creşterea tensiunii, a conţinutului în proteine şi a numărului de celule.

*ECG* poate prezenta modificări ale segmentului S-T; unda T subvoltată sau inversată, modificări ale segmentului RS-T sau un bloc de ramură, prelungirea intervalului QT, unde T1, T2 şi T3 anormală, tahicardie sinusală sau fiibrilaţie auriculară etc.

*Radiografia* toracică de obicei e normală, rareori se remarcă modificări minime de condensări lineare sau reticulate, dispersate, sau umbre mici localizate. Într-un stadiu avansat pot apărea umbre biliare şi perihilare, infiltrate perivasculare, fibroză, bronşiectazie. Modificările apar mai frecvent în zonele bazale. Unele infiltrate, mai ales cele de volum redus, pot avea un caracter trecător.

## DIAGNOSTICUL

În faza incipientă, suspiciunea de PAN se ridică în cazurile cu o simptomatologie bizară şi complexă, cu semne incongruente, apărute mai ales la bărbaţi adulţi-tineri. Suspiciunea e consolidată de prezenţa simultană a unei hipertensiuni arteriale sau a unei coronaropatii asociată cu o eozinofilie sanguină, hematurie (cu eventuală nefropatie), febră intermitentă şi o neuropatie periferică, eventual acompaniate şi

de o suferință abdominală. Artralgiile, mialgia, starea generală alterată nu constituie semne distinctive.

În faza mai tardivă, diagnosticul nu întîmpină atîtea dificultăți dar deseori rămîne să fie elucidat prin autopsie. Histopatologia este deseori un criteriu major, biopsia cutanată (a unui nodul) sau cea musculară (în ambele predominînd modificările arteriale) e în măsură să dirijeze esențial diagnosticul. Este de subliniat că modificările musculare sînt mai reduse decît în dermatomiozită, chiar forța musculară e mai puțin atinsă iar mialgiile mai puțin pronunțate. Biopsia testiculară poate fi de folos în cazurile în care examenul clinic decelează noduli dureroși la acest nivel. E de remarcat că biopsia musculară nu totdeauna e concludentă. Maxeiner și col., pe o statistică de 106 bolnavi, apreciază că ea furnizează date evaluabile numai în 13% din cazuri.

Angiografia poate fi utilă pentru decelarea microanevrismelor sau a îngustărilor arteriale prin scleroză secundară.

S-a atras atenția asupra unui factor citotoxic de tip IgG la un număr de bolnavi și la rudele lor (116).

## EVOLUȚIA CLINICĂ

Înaintea introducerii cortizonicelor, PAN avea o evoluție fatală. În 1946 Diaz-Rivera și Miller au descris forme cu evoluție precipitată („malignă") cu decese în medie de 50 zile după debutul bolii. Boyd în 1944 pe o statistică de 152 bolnavi colaționați din literatură, a constatat o supraviețuire de peste un an la numai 20 de bolnavi, prognosticul cel mai sever fiind continuat de afectarea renală.

După introducerea cortizonicelor, în 1966 Frohnert și Sheps au raportat prelungirea duratei de supraviețuire de peste 5 ani, la jumătate din 20 de bolnavi urmăriți. Afectarea renală cu hipertensiune malignă și azotemie era și în aceste cazuri cu prognosticul cel mai întunecat. În afară de reducerea ratei mortalității, corticosteroizii au redus și proporția complicațiilor (fără a crește perspectiva complicațiilor introgene). S-au descris cazuri confirmate histologic, care au supraviețuit în stare de sănătate aparentă timp de un deceniu sau chiar mai mult, ulterior permițînd reducerea sau abolirea corticosteroizilor, mai ales în eventualitatea unei PAN nesistemice.

Afectarea SNC, a rinichilor sau a aparatului cardiopulmonar agravează prognosticul. Concluzia lui Talbott e că în mecanismul patogenetic al afecțiunii, fenomenele metabolice și de ordin imunitar, încă insuficient elucidate, joacă un rol deosebit de important, întrucît în toate cazurile leziunile găsite la autopsie explică deznodămîntul letal.

## TRATAMENTUL

Cortizonicele și ACTH, fără a avea valoarea unei terapii specifice, constituie o indicație majoră. În afară de efectele antiinflamatorii, ele acționează și ca antipiretice și de stimulare a stării generale, inclusiv a poftei de mîncare. Dar ele au în primul rînd o acțiune asupra modifi-

cărilor clinice şi histopatologice, producînd remisiunea lor. Datele colaţionate de Shick (96) în 1958 privind efectul corticoterapiei la 50 de bolnavi de PAN şi 75 de arterită temporală, care au primit de la început doze mari, cu reducerea lor ulterioară, au demonstrat răspunsul favorabil al bolii, cu excepţia amaurozei din arterita temporală, în caz că terapia cortizonică a fost începută după pierderea vederii. Dacă însă cortizonicele au fost administrate înainte de pierderea vederii, amauroza nu s-a mai instalat. Moskovitz şi col. subliniază că sub cortizonice, leziunile vasculare din PAN se vindecă cu o regresiune mai marcată decît cele din LES sau S.S.P. Zeek a avertizat asupra efectelor negative ale dozelor mari de cortizonice în cazul unei PAN rapid evolutive, în care ele pot declanşa o hipertensiune malignă confirmată şi de alţii. Cortizonicele şi ACTH au de asemeni un efect preventiv faţă de apariţia şi dezvoltarea leziunilor de glomerulopatie proliferativă experimentală, realizată cu ser de cal la iepuri, dar spre deosebire de ACTH, cortizonicele administrate timp îndelungat, pot produce o glomerulonefrită acută, similară cu cea observată la om.

Cu toate rezervele sus-menţionate, rata supravieţuirii la un an după stabilirea diagnosticului, a fost de 82% la cei trataţi în mod corect cu cortizonice, faţă de cei netrataţi la care supravieţuirea era de numai 37%. Supravieţuirea de peste 5 ani, la 110 bolnavi trataţi la Clinica Mayo cu cortizonice, era de 48%.

Tratamentul imunosupresiv nu are în PAN efecte superioare faţă de cortizonice. Excepţie face granulomatoza Wegener.

Pe lîngă tratamentul de bază, realizat prin cortizonice şi ACTH bolnavii necesită şi un tratament adjuvant : în cazul apariţiei unui sindrom dureros, se vor administra sedative. Emacierea va fi corectată printr-un regim hipercaloric, bogat în proteine cu adaos de vitamine din grupa B şi vitamina C, iar faţă de anemie se va interveni în raport cu gravitatea ei, la nevoie chiar prin transfuzii.

În caz de asociere a PAN cu manifestări de hipersensibilitate de tip anafilactoid (astm etc.) antihistaminicele sînt justificate. În toate cazurile de acest tip, se va cerceta posibilitatea unei alergii medicamentoase, infecţioase sau de mediu, în vederea eliminării alergenilor, ceea ce realizează un spor evident de ameliorare.

Afectarea cardiacă necesită cardiotonice, diuretice, regim hiposodat şi o eventuală medicaţie antihipertensivă.

## SINDROAME „ÎNRUDITE" CU PAN

Clasificarea angeitelor în diferite tipuri clinice (Longhin, Zeek) ridică dificultăţi datorită limitelor nosologice neprecise.

*Angeita prin hipersensibilizare* descrisă de Zeek se caracterizează printr-un debut ce imită un proces infecţios sau/şi alergia la un medicament. Ea deseori abuşează în PAN în urma instalării unei insuficienţe renale. Autopsia relevă afectarea vaselor pulmonare şi splenice, cu prezenţa necrozei fibrinoide însoţită de o reacţie intensă celulară. Evoluţia este letală.

*Angeita alergică granulomatoasă* descrisă de Churg și Strauss debutează cu asta sau un sindrom Löffler (deci cu manifestări de hipersensibilizare), fenomene de pneumonie recurentă și o vasculeită sistemică cu evoluție fatală.

Deși degenerescența fibrinoidă e prezentă, fiind însoțită de aglomerări celulare granulomatoase de celule epitelioide și gigante, autorii au sugerat existența unor deosebiri față de PAN tipică, constînd dintr-o vascularită necrotizantă a arterelor și venelor de calibru mic, cu granuloame extravasculare dar și infiltrate eozinofilice vasculare și perivasculare, ultimele diferențiind după autorii menționați sindromul descris, de PAN tipică, în care infiltratul este în predominanță cu neutrofile. Afectarea viscerală interesează (în ordinea frecvenței) plămînii, nervii periferici, pielea și mai rar rinichii. Prognosticul este cu atît mai grav cu cît timpul dintre apariția astmului și dezvoltarea vascularitei este mai scurt. Între cele 30 de cazuri revizuite de Chumbley și col., astmul avea o durată medie de 8 ani, în 24 cazuri precedînd vascularite, în 6 apărînd simultan. La 21 bolnavi a fost prezentată și o rinită alergică.

Ca indicatori de activitate se relevă VSH accelerată și eozinofilia crescută.

De menționat că alături de manifestările pulmonare de tipul infiltratelor micro- sau macronodulare staționare sau cu o evoluție variabilă, s-au semnalat și afectări ale altor organe. S-au observat simptome de ulcer gastric, colită ulceroasă, granulom gastric sau hepatic, sau perforări prin ulcerarea nodulilor de vascularită. Două treimi din bolnavi pot prezenta leziuni cutanate nodulare dureroase sau purpurice, dar fără trombocitopenie. Rareori pot apărea infarcte cutanate.

Chumbley și col. au atras atenția asupra posibilității de localizare a granulomatozei alergice și la nivelul prostatei ca și al tractului urinar inferior, în care caz debutul poate îmbrăca simptomatologia unei retenții urinare acute, cu o prostată mărită și dureroasă, cu noduli granulomatoși în prostată, penis și chiar și în peretele uretrei.

Față de granulomatoza Wegener, angeita granulomatoasă se distinge prin antecedentele alergice, prin eozinofilia ridicată și absența ulcerațiilor necrotice de la nivelul căilor respiratorii superioare. Ca și PAN angeita granulomatoasă răspunde favorabil la cortizonice.

*Arterita focală* cu diverse localizări poate afecta în primul rînd apendicele, fiind considerată ca prezentă la 1% din materialul de biopsie recoltat prin apendicectomie. Intervenția chirurgicală rezolvă favorabil această formă de arterită localizată. Clinic față de o apendicită acută nu are simptome specifice, arterita fiind descoperită în cadrul examinărilor histopatologice de rutină. Arterite focale au mai fost descrise în peretele colecistului sau uterului. Relațiilor lor cu PAN rămîn incerte (Talbott).

*Sindromul Cogan* alcătuit din coexistența unei cheratite interstițiale, asociată cu vertijuri și pierderea auzului, poate constitui o modalitate de debut a PAN sau mai ales a angeitei de hipersensibilizare Zeek. Afecțiunea constituie o raritate, fiind cunoscute pînă în 1963 doar 25 de cazuri. Se menționează efectul favorabil al corticoterapiei.

*Boala fără puls* a fost descrisă de oftalmologul japonez Takayasu la o tînără care prezenta o cataractă urmată mai tîrziu de absența pulsului radial și un proces aortic inflamator nedureros. Afecțiunea produce în unele cazuri o stenoză cu obliterări, în alte cazuri dilatații anevrismale ale arterelor mari ca renala, carotida comună, subclavicu-lara, iliaca etc. Sindromul mai poartă denumirea și de arc aortic sau aortita cu celule gigante. Aortita duce la dilatări cu insuficiență ori-ficială consecutivă, simptome de circulație colaterală și hipertensiune. Afecțiunea e tipică pentru femei sub vîrsta de 50 de ani. De remarcat că majoritatea cazurilor au fost raportate ca provenind din Asia și Africa.

Histologic, afecțiunea se caracterizează printr-un infiltrat cu celule mononucleare, dispus în medie și adventiția vasculară, mai ales în jurul vaselor vasculare (vasa vasorum) care produce totodată și frag-mentarea tunicelor elastice, urmată de o proliferare fibroasă asemănă-toare cu cea din PAN.

Pe lîngă dispariția pulsului radial se poate observa și diminuarea sau chiar dispariția pulsului carotidian iar tensiunea arterială poate prezenta fluctuații. Afectarea arterelor femurale poate da naștere la o claudicație intermitentă, iar ischemia cerebrală poate fi urmată de tulburări de vedere, vertij sau chiar stări sincopale. Ischemia corona-riană poate produce crize de angină pectorală iar a arterelor renale, duce la o hipertensiune malignă.

Articulațiile prezintă uneori o simptomatologie asemănătoare cu cea din polimialgia reumatică cu afectarea musculaturii scapulare și pel-vine, care devine rigidă și dureroasă iar alteori cu cea din poliartrita reumatoidă (Duțu-Boloșiu).

VSH este foarte accelerată ca și în polimialgia reumatică, dar există o hiperleucocitoză cu eozinofilie oscilantă și o hipergamaglo-bulinemie cu creșterea IgG, IgA și IgM. Factorul reumatoid, celulele LE și anticorpii antinucleari pot fi prezente.

*Arterita giganto-celulară* (boala lui Horton) constituie o formă clinică particulară a arteritei granulomatoase, cu inflamația focală sau difuză.

Simptomele generale se caracterizează prin febră, anorexie, obo-seală generală, cefalee, mialgii și artralgii, asemănătoare cu cele din polimialgia reumatică, urmate de fenomene vasculare obliterative locale.

În arterita temporală apare o cefalee temporală intensă cu iradieri în pielea capului și față, pot apărea noduli dureroși pe scalp iar pulsa-țiile arterei temporale pot să dispară. Afectarea arterelor ciliare poste-rioare și a ramurilor arterei oftalmice, poate produce o nevrită optică ischemică cu orbire unilaterală sau bilaterală subită. VSH ca și în arte-ritele gigantocelulare, este mult accelerată. Diagnosticul se bazează pe biopsia arterei temporale, fiind necesară recoltarea „țintită" (în nodulii dureroși). Histopatologic se constată prezența infiltratului granulomatos al peretelui arterial, infiltrat în care se regăsesc celule gigante. Proli-ferarea intimei vasculare poate duce la obliterarea completă cu sau fără tromboză vasculară, urmată de recanalizare.

Arterita gigantocelulară poate afecta și ramurile majore ale arterei aorte toracice sau abdominale inclusiv arterele coronariene sau mezen-

terice, poate produce anevrisme aortice, carotidiene sau ale altor artere mari. Afectarea arcului aortic poate reproduce boala Takayasu.

Tratamentul cu cortizonice are o eficiență ridicată, inclusiv în prevenirea amaurozei.

*Granulomatoza Wegener* apare predilect la adulții tineri de ambele sexe. Debutează cu fenomene de rinită sau de sinuzită, traheobronșită sau pneumonie, cu febră, erupții, artralgii, mialgii, neuropatie periferică, final apare o nefropatie. Evoluția e fatală cu deznodămînt în cîteva luni pînă la cîțiva ani, decesul survenind printr-o insuficiență cardiacă, respiratorie sau renală. Radiografia toracică poate prezenta leziuni nodulare multiple. Procesul morbid se caracterizează printr-o granulomatoză necrotizantă a căilor respiratorii superioare sau inferioare cu o vascularită în focare diseminate a arterelor și venelor pulmonare. Histologic se observă infiltrate granulomatoase cu *necroză de coagulare sau de lichefiere,* ceea ce deosebește boala de PAN în care se observă o necroză fibrinoidă.

Pe lîngă localizările respiratorii, s-au descris și leziuni necrotice cu tromboze ale vaselor glomerulare. Carrington și Liebow au descris o formă particulară însoțită de parotidită și prostatită.

Terapia cu corticosteroizi are efecte inconstante și reduse. Infecția secundară poate fi combătută cu antibiotice. Imunosupresivele par să aibe o indicație majoră fiind descrise rezultate favorabile după clorambucil, azatioprina, methotrexat, ciclofosfamida sau azot-iperita.

## PAPULOZA ATROFIANTĂ (DEGOS)

Afecțiunea a fost izolată în 1942 de către Degos și col. și denumită „sindrom cutaneo-intestinal mortal". Observațiile din literatură sînt extrem de rare, dar tabloul clinic este net conturat, prin erupțiile cutanate și drama abdominală cu care se încheie, inevitabil, avînd unele caractere superpozabile cu angeita Bürger.

Cu rare excepții, boala afectează vîrsta tînără și aproape exclusiv sexul masculin, evoluînd în mod stereotip în două etape : un sindrom prodromal cutanat papulos, urmat de atrofii, iar în faza a doua printr-un accident abdominal letal. La baza procesului există o arteriolită cutanată și intestinală.

Debutul are loc prin elemente eruptive cutanate papulolenticulare de culoare roză, situate pe partea superioară a trunchiului, care în cîteva zile se adîncesc central, se acoperă de o scuamă, după care se instalează o zonă atrofică albă, presărată cu fine teleangiectazii.

Eflorescențele apar în puseuri succesive pe trunchi, gît sau membre, activ pentru care apare un polimorfism evolutiv. Starea generală în această fază nu e alterată. Stadiul poate dura luni sau ani. În cursul evoluției pot apărea elemente eruptive de dimensiuni mai mari, confluente dar cu respectarea mucoaselor.

Faza crizei abdominale poate apărea brusc, sau precedată de prodromuri ca dureri abdominale vagi, slăbire fizică. Drama abdominală îmbracă simptomatologia abdomenului acut, cu alură de peritonită prin

perforaţie intestinală (produsă prin infarct intestinal, cu focare multiple şi hemoragice).

Diagnosticul clinic se bazează pe manifestările cutanate şi cele abdominale. Diagnosticul diferenţial cutanat are în vedere tuberculidele papulonecrotice, cu o evoluţie cronic-recidivantă, cu i.d.r. intens pozitivă la tuberculină, cu efect favorabil la tratamentul tuberculostatic şi fără cointeresare abdominală şi parapsoriazisul varioliform Mucha-Habermann, în care manifestările viscerale sînt absente sau nedecelabile.

Structura histologică e determinată de procesul vascular, care interesează ramurile comunicante ale plexului arterial subdermic, cu obliterări vasculare, însoţite de tromboză, interesînd arteriolele mijlocii şi terminale, cu degenerescenţă fibrinoidă care afectează şi colagenul perivascular. Procesul poate fi caracterizat printr-un „infarct cuneiform" cu vîrful îndreptat spre plexul subdermic (Ţîrlea) produs de o endarteriolită.

La nivelul intestinului subţire, al stomacului sau colonului apar numeroase plăci necrotice lenticulare, caracterizate microscopic prin zone de infarctări „albe" conţinînd un infiltrat de polinucleare ca urmare a unei endarterite trombozante cu degenerescenţă fibrinoidă.

Se notează absenţa leucocitozei, a hemoculturilor negative şi un VSH moderat accelerat cu scăderea eliminării urinare a 17-cetosteroizilor.

## ANGEITELE DIN CADRUL ALTOR COLAGENOZE MAJORE

Ca arteriolita reumatoidă, sclerodermia sistemică, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic au fost expuse la capitolele respective.

### VASCULARITE PREDOMINANT CUTANATE CU EVOLUŢIE BENIGNĂ

1. *Sindromul Gougerot-Ruiter*
(Vascularita superficială nodulară-polimorfă)

Gougerot a descris acest sindrom în mai multe etape paralele cu observaţiile sale personale succesive ca :

— septicemie cronică nedeterminată, cu endocardită, caracterizată prin noduli dermici, elemente eritemato-papuloase şi purpurice (1933) ;

— septicemie cronică nedeterminată cu leziuni morfologic triple : purpură, eritem polimorf şi noduli (1935) ;

— „maladia trisimptomatică" (1947) (47) la care după propunerea lui Degos şi Bureau (1951) s-a ataşat denumirii de „alergide nodulare dermice" şi numele autorilor.

În afară de Gougerot, care a descris doar trei cazuri, afecţiunea e citată în literatura anglosaxonă ca identificată de către Ruiter motiv pentru care Longhin şi Ene Popescu îl denumesc sindrom Gougerot-Ruiter.

Afecţiunea din punct de vedere clinic prezintă trei simptome cardinale :

1. Papule rotunde de 2—10 mm cu sediu dermic sau dermohipodermic excepţional mai mari, care se resorb fără urme ;

2. Leziuni eritemato-papuloase de 2—10 mm, excepţional anulare sau circinate, asemănătoare cu eritemul polimorf, uneori cu urticarie persistentă sau cu rozeolele. Această erupţie e mai frecvent întîlnită la adulţi de sex feminin, cu predominanţă pe membrele inferioare, are o evoluţie în puseuri şi o resorbţie fără cicatrici.

Polimorfismul descris nu e observat în toate cazurile: se pot constata forme monosimptomatice (numai cu noduli), bisimptomatice (cu noduli dermici purpurici sau urticaţi), tetra- sau pentasimptomatice (cu bule, noduli, ulceraţii etc.). Uneori puseurile sînt febrile cu oboseală, atralgii, cefalee, dar cu toate acestea starea generală rămîne bună, în ciuda repetării luni şi ani a puseurilor.

Au fost descrise şi cazuri în care s-au observat: suflu mitral, splenomegalie, anemie gravă, hiperleucocitoză. Prognosticul vital e favorabil cu atît mai mult cu cît erupţia cutanată e mai extinsă.

Examenul histologic evidenţiază alteraţii la nivel de arteriolite şi capilare: turgescenţă endotelială „balonizantă şi obliterantă" (Nicolae Bădănoiu) (74) necroza fibrinoidă a periteliului şi un manşon continuu de infiltrat inflamator constituit din neurofile cu nucleu intact sau picnotic şi rare eozinofile.

Diagnosticul diferenţial e de stabilit cu sindromul purpuric simplu cutanat şi cu eritemul polimorf, bazîndu-se pe prezenţa leziunilor papulo-nodulare şi purpurice.

Spre deosebire de endocardita Osler, semnele de septicemie sînt absente, hemoculturile sînt negative şi erupţiile sînt mai discrete. PAN prin manifestările sale viscerale grave, se poate exclude relativ uşor, ca şi sindromul Churg-Strauss şi Zeek.

Nu este însă mai puţin adevărat că Hy şi Lamotte, într-un caz autopsiat de sindromul Gougerot-Ruiter, au observat şi alterări viscerale cu un ficat steatozic şi fibrotic, şi o splină cu focare necrotice.

Etiologia: în unele cazuri s-a observat o endocardită mitrală (dar cu hemoculturi negative), alteori prezenţa unor infecţii de focar, sau i.d.r. intens pozitivă la tuberculină, sau antigenii strepto-stafilococici sau la sulfamide (Căpuşan şi col.) (1960).

Tratamentul vizează descoperirea agentului etiologic (focar septic dentar, amigdalian, utero-anexial, apendicular etc. administrarea de antibiotice şi cortizonice.

2. *Vascularita alergică superficială polimorfă de tip papulo-necrotic*

Sub această denumire Longhin şi Ene-Popescu au reunit diverse tablouri clinice apropiate de sindr. Gougerot-Ruiter de care diferă printr-un polimorfism mai puţin marcat, descrise aproximativ în aceeaşi perioadă de către Werther, Werner şi Duemling. Clinic au multe asemănări cu tuberculidele papulonecrotice (acestea din urmă fiind provocate de o hiperergie tuberculoasă cu i.d.r foarte intensă la tuberculină).

Ca şi în sindromul Gougerot-Ruiter, leziunile sînt situate cu predilecţie pe membrele inferioare, debutează cu elemente papulo-nodulare uneori uşor edematoase şi intens inflamatorii care ulterior devin violacee, apoi centrul lor se deprimă, se acoperă de o scuamă ori se necrozează şi ulcerează, acoperindu-se de cruste. Vindecarea are loc prin cicatrice varioliforme, anturate de o periferie pigmentată.

Tabloul clinic se aseamănă şi cu parapsoriazisul variceliform sau varioliform descris de Mucha şi Habermann dar în care erupţia este mai polimorfă, unele eflorescenţe avînd aspecte de papulo-scuame în „picături" altele de tip papulo-necrotic. O altă deosebire se referă la distribuţia topografică, leziunile fiind diseminate pe trunchi şi extremităţi uneori chiar şi pe faţă.

Vascularita superficială polimorfă se caracterizează printr-o evoluţie cronic recidivantă, starea generală a bolnavilor rămîne bună, dar sînt cunoscute cazuri cu o afectare viscerală fie cu un sindrom digestiv, fie unul renal (nefritic) sau pulmonar cu infiltrate pasagere. Poate apare şi un sindrom polinevritic. Participarea viscerală apropie acest sindrom de PAN, ridicînd problema cazurilor de graniţă.

Cu toate acestea, e de remarcat că în formele cutanate de PAN nodulii sînt mai profunzi (dermo-hipodermici) şi se însoţesc de un livedo racemos sau reticulat. Apariţia hipertensiunii şi ale celorlalte manifestări ale PAN pe parcursul evoluţiei, clarifică diagnosticul.

În forma de vascularită polimorfă se mai ridică problema diagnosticului faţă de angeita Zeek şi granulomatoza alergică Churg şi Strauss, care însă prin severitatea complicaţiilor renale respectiv pulmonare şi VSH foarte accelerat se pot diferenţia relativ clar. Diagnosticul se impune şi faţă de tuberculidele papulonecrotice (i.d.r. la tuberculină, prezenţa în actualitate sau anamnestică a unui focar specific) precum şi cu sifilidele papulo-ulceroase (serologia, anamneza). Foliculitele stafilococice necrozante au o evoluţie de extindere prin vecinătate iar sediul folicular şi debutul pustulos clarifică diagnosticul.

*Aspectul histologic* al sindromului Gougerot-Ruiter cît şi al vascularitei alergice superficiale este aproape superpozabil : leziunile principale sînt la nivelul capilarelor, ateriolelor şi venulelor. Se observă endoteliul tumefiat cu celule proeminente în lumenul vascular (fenomen descris de către Nicolau şi Bădănoiu (1960) sub denumirea de „endotelită balonizantă şi trombozantă". În formele hemoragice se observă şi un extravazat de hematii, care poate fi mascat de infiltratul celular inflamator, şi poate fi evidenţiat numai prin coloraţia Perls pentru hemosiderină. Se mai observă un edem perivascular cu sau fără sexudaţie fibrinoidă. În stadiile precoce fibrinoidul are un aspect reticular, iar mai tîrziu apare omogen-eozinofil. Elementul cel mai caracteristic este aglomerarea de polinucleare neutrofile cu prezenţa tipică a celulelor dezintegrate şi cu nucleul fragmentat sub forma „prafului nuclear". Ca şi în PAN vindecarea histologică are loc printr-o fibroză concentrică („în foi de ceapă"). Vasele dermice dela periferia leziunii sînt anturate mai mult de limfocite decît de polinucleare. Se pot observa atît în focar cît şi în zona infiltratului polimorfonuclear un număr variabil de eozinofile.

## PURPURA ANAFILACTOIDĂ

Este un sindrom cu manifestări clinice bine conturate, care se observă mai ales la copii, mai rar la adulţii tineri şi foarte rar peste 40 de ani.

Istoric : Henoch în 1868 a descris o purpură de aspect special apărută în urma unor tulburări digestive („purpura abdominalis"). Schönlein în 1837 a descris o purpură cu manifestări cutanate similare, dar precedate de un sindrom articular („peliosis rheumatica"). Glanzmann în 1918 a reunit aceste două sindroame sub denumirea de purpură anafilactoidă. Sindromul apare după agenți patogeni diferiți, de obicei de ordin infecțios, care declanșează un conflict alergic de tip particular la nivelul vaselor mici și în jurul lor, în special la nivelul pielii, al rinichilor, mai arar la nivel intestinal sau pulmonar.

Simptomatologia clinică de purpură cutanată e precedată de un sindrom abdominal (colici, diaree uneori sanguinolentă iar în cazuri grave hematemeză și/sau melenă). Alteori erupția e precedată de un sindrom anginos, urmat de artralgii sau chiar de tumefieri articulare cu sau fără sindromul abdominal sus-amintit. Noi am observat un caz apărut după injectarea intraarticulară de triamcinolon-acetonid într-o artrită septică a genunchiului.

Manifestările cutanate sînt cele mai tipice, iar în contextul antecedentelor sus-amintite, valoarea lor devine patognomonică. O primă caracteristică a erupției constă în aspectul morfologic al leziunilor cu debut variabil fie prin peteșii purpurice rotunde sau ovalare de 0,1—1 cm, care ulterior devin papuloase uneori cu un aspect urticarian-congestiv-edematos dar persistent, care prezintă o transformare purpurică, devenind papulo-purpurice. O a doua caracteristică a erupției constă în topografia preferențială pe extremitățile inferioare și superioare (mai ales pe suprafețele extensorice), uneori cu o predominanță periarticulară. Erupția poate cuprinde și fesele, mai rar fața și trunchiul. Ca și în celelalte vascularite purpurice, în formele grave se observă transformarea veziculoasă sau chiar ulceronecrotică a leziunilor, ceea ce constituie un semn de gravitate. Afectarea pulmonară mai rar observată ridică probleme de diagnostic față de sindromul Churg-Strauss.

Prognosticul în general e favorabil, deși sînt cunoscute cazuri grave urmate de deces prin glomerulonefrită, hemoragii sau perforații intestinale (Prișcu și col. 1973).

Histopatologia leziunilor cutanate este superpozabilă cu vascularita superficială papulonecrotică.

Afectarea renală e frecventă, după unii atingînd pînă la 50% din cazuri, fiind manifestată prin albuminurie, hematurie și mai rar cu azotemie, care constituie semne de gravitate (Zeană, 1980). Prin puncția renală urmată de imunofluorescență și microscopie electronică, s-a evidențiat afectarea vaselor glomerulare și prezența precipitatelor imune de greutate mare formate din IgG, IgM și IgA. Precipitatele se dispun în mezangiu și pe membrana bazală, fiind responsabile de sindromul glomerulitei simple sau tardiv de glomerulonefrita proliferativă.

Patogeneza imun-alergică deseori are la bază și un „teren ereditar" cu manifestări diverse de hipersensibilitate de tip imediat sau tardiv în familia bolnavului, fenomen remarcat încă de Glanzmann.

Purpura anafilactoidă, fiind rezultatul unui conflict imuno-alergic, poate fi produsă de alergene variate, deseori de natură microbiană (ca streptococii, stafilococii mai ales prin enterotoxine, bacilul coli etc.). Microbii pot avea un sediu amigdalo-faringian sau intenstinal. Sînt cunoscute însă cazuri în care alergenul era un medicament : substanțe iodate, salicilați, fenilbutazonice, atropina etc. Ele pot fi decelate prin anamneză sau teste alergologice. Proba de reexpunere la alergen este riscantă. Serul bolnavilor conține un principiu capilarotoxic evidențiat de Nicolau și Bădănoiu (1960), transferabil la cobai. Intradermoreacțiile cu extracte microbiene diluate produc deseori reacții papulo-purpurice, izomorfe cu leziunile apărute spontan.

Purpura anafilactoidă face parte din purpurele vasculare, în care nu e interesat nici sistemul de coagulare, nici cel fibrinolitic și numai rareori trombocitele.

Ca elemente paraclinice sînt de remarcat : VSH accelerată, hipergamaglobulinemia, creșterea nivelului IgA și IgM precum și al complexelor circulante. Complementul nu prezintă modificări semnificative ($C_3$) întrucît deși are un nivel crescut, devine fixat tisular la nivelul conflictului alergic unde se formează complexele imune.

Azotemia, tensiunea arterială, albuminuria sînt obligatorii de urmărit pe tot timpul evoluției bolii.

Tratamentul se bazează pe antibiotice (frotiu faringian, coprocultură, puncție articulară etc.), pe medicamente care reduc permeabilitatea vasculară (vitamina C, rutin) în doze mari, iar pentru solubilizarea complexelor imune cortizonice. În nefropatia glomerulară care nu răspunde la cortizonice, citostaticele (ciclofosfamida în doze de 1—2 mg/kg/zi timp de 2—4 săptămîni are o indicație majoră (Chipail și col., 1975).

## PURPURA ECZEMATOIDĂ

Sub această denumire, Doucas și Kapetanakis au descris în 1959 un tablou clinic cutanat, studiul fiind ulterior reluat pe 129 cazuri în 1953. În țara noastră s-au publicat lucrări de Bădănoiu-Gheorghiu și col. (1960), de către Longhin, Mureșan și col. (1962) și Longhin și Ene-Popescu (1976).

Aspectul clinic cutanat se caracterizează printr-o predilecție pentru membrele inferioare dar cu posibilități de extindere pînă la fese sau abdomen, excepțional pe membrele superioare. Apare cu predilecție la femei (circa 60%) deseori cu semne de hiperfoliculinemie. Pe teritoriile amintite leziunile se grupează în plăci mici sau placarde mari, discret eritematoase și scuamoase, pe care se constată mici elemente purpurice izolate sau cu tendință de confluere, uneori circinat sau anular. Rareori se pot observa elemente micropapulo-purpurice. Pruritul poate fi prezent realizînd varietatea de purpură-pruriginoasă (Loewenthal).

Histologic aspectele caracteristice se observă la nivelul capilarelor şi vaselor mici din dermul superior, cu capilare alterate printr-o endotelită „balonizantă şi trombozantă", hemoragii pericapilare, iar în stadiul recent se remarcă şi focare leucocitare cu leucocitoclazia („praful nuclear") caracteristic pentru precipitarea şi fagocitarea complexelor imune. În stadiile tardive se observă numai infiltrate pericapilare limfocitare. Prezenţa focarelor de leucocitoclazie permite înglobarea afecţiunii între vascularitele prin complexe imune, ca o „formă minimă". Această părere e întărită şi de unele observaţii efectuate de noi în care o purpură Henoch-Schönlein în cursul vindecării s-a transformat în purpură eczematoidă, în care pe lîngă alteraţiile dermice din partea epidermului apare o spongioză, cu o discretă veziculizaţie şi descuamaţie (parakeratoză). Efectul terapeutic al progesteronei la femei subliniază substratul endocrin al bolii considerată ca de etiologie infecto-alergică.

# BIBLIOGRAFIE*


1. **Adair G. S.** şi colab. : A soluble protein derived from elastin. Nature, 1951, 167, 605.
2. **Adams R. D.** şi colab. : Diseases of muscle. Harper — Row., London, 1962, S., 446.
3. **Ahnazorova V.** : Arhiv. Patologhii, 1969, 6, 46—52.
4. **Albahary C.** şi colab. : Protoporphyrie érythropoietique secondaire. Nouv. Rev. Franç. Hém., 1967, vol. 7, p. 177.
5. **Angelescu M., Costea C.** : Explorări bioptice ale tubului digestiv în sclerodermia progresivă. Consf. de Dermatologie, Braşov, 22—23 sept., 1967.
6. **Angelescu M., Caja A.** : Investigaţii prin puncţii bioptice renale în lupusul eritematos cronic. Consf. de Dermatologie, Braşov, 22—23 sept., 1967.
7. **Angelescu M., Pantea O.** : Dermatozitele. Consf. de Dermatologie, Braşov, 22—23 sept. 1967.
8. **Antonescu Şt.** : Sindromul biologic în bolile de colagen. Consf. de Dermatologie, Braşov, 22—23 sept. 1967.
9. **Antonescu Şt.** : Elastozele dermice. Dermato-Venerologie Vol. X, 1965, 244.
10. **Asboe — Hansen** : Connective tissue in health and disease. Ed. Munksgaard, Copenhage, 1951.
11. **Asboe — Hansen**: Hormonal control of Connective tissue. Elsevier. Publ. Co. Amsterdam, 1956.
12. **Asboe — Hansen** : Scleroderma in carcinoid syndrome. Acta derm-venerol. (Stockh.), 1959, 39, 270.
13. **Asboe — Hansen** : Effect of adrenocorticotropic hormmone of pituitary on mesenchymal tissue. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1950, 2, 271.
14. **Asboe — Hansen** : The mast cell. Cortisone action on connective tissue. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 1952, 80, 677.
15. **Asboe — Hansen** : Hormonal effects on connective tissue. Physiol. Rev. 1958, 38, 446.
16. **Asboe — Hansen** : Hormones and connective tissue. Ed. Munksgaard Copenhaga, 1966.
17. **Aschkenasy A.** şi colab : Alkaline phosphatase of bone and bone marrow in osteolathyrism of the rat. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1959, 153, 562.
18. **Ayer J. P.** şi colab. : Aortic elastic tissue. Isolation with use of formic acid and discussion of some of its properties. Arch. Pathol., 1958, 85, 519—544.
19. **Aquaron R.** : Notions biologiques actuelles sur la byosinthèse et la régulation des porphyrins. Marseille méd., 1967, 104, 549.
20. **Bachhuber T. E., Lalich J. J.** : Procuction of dissecting aneurysma in rats fed Lathyrus odoratus. Science, 1954, 130, 712.


* De la Nr. 26 toate titlurile corespund cu un număr mai mic (n.a.).

51. **Boedker H.** and **Doty P.**: The nature of the structural element of collagen. J. Amer. Chem. Sci., 1955, **77**, 248.
52. **Bogorad L.**: The Enzymatic synthesis of porphyrine from porphobilinogen III. Uroporphyrinogens as intermediates. J. Biol. Chem., 1958, v. **233**, p. 516.
53. **Bologa I.** şi colab: Asupra dinamicii componentelor mucopolizaharidice în evoluţia sclerodermiei generalizate. Consf. de Dermatologie cu tema Patologia Ţesutului Conjunctiv în dermatologie. 22—23 sept., 1967, Braşov.
54. **Borasky R.**: Phylogeny of collagens. Proc. Internat. Collagen Symposium, La Haye, Pays-Bas, aug. 1963, 23—25.
55. **Bornstein P.**, **Piez K. A.**: A biochemical study of human skin collagen and the relation between intra and intermolecular cross-linking. J. clin. Invest., 1964, **43**, 1813.
56. **Boucek R. J.** and **Noble N. I.**: Connective tissue. A technique for its isolation and study. Arch. Path. 1955, **59**, 552.
57. **Boucek R. J.** and **Noble N. I.**: Metabolism of collagen. Appearence and Disappearence of $^{14}$C-hydroxylysine in rat connective tissue. Biochem. J., 1961, **148**, 80.
58. **Brachet A.**: Embriologie Biochimique. Masson, Paris, 1944.
59. **Brehm G. J.**, **Carre J.**: Die muskuläre Komponente des Scleroderma adultorum Buschke, Z. Haut-u. Geschl. Kr., 1964, **34**, 74.
60. **Brock W. G.**: Dermatomyositis and diffuse scleroderma. Arch. Derm. Syph., 1934, **30**, 227.
61. **Brock W. G.**: Dermatomyositis and diffuse scleroderma. Arch. Derm. Syph., 1934, **32**, 140.
62. **Browmn E. G.**: The relationship of the tricarboxylic acid cycle to the synthesis of delta-aminolaevulinic acid in avian erythorocyte preparations. Biochem. J,. 1958, **70**, 313.
63. **Brussch I.**: Porphyrine. Ed. II., Ed. I., A. Best. Leipzig, 1959.
64. **Brun J.** şi colab.: Sclerodermie et atteintes pulmonaires pneumoconiotiques. J. franç. méd. Chir. thor., 1961, **15**, 397.
65. **Bruns G. P.**, **London I. M.**: The effect of haem on the synthesis of globine. Biochem. Biophys. Res. Com. 1965, **18**, 236.
66. **Brux J.**: Constitution et valeur immunologique de la substance fibrinoide. Presse Méd., 1958, **66**, 220.
67. **Burnham B. F.**: Evidence for a negative feed-back system in the control of porphyrin biosynthesis. Biochem. J. Biopyhys. Res Comm., 1962, **7**, 361.
68. **Buck R. C.**: Regeneration of tendon. J. Path. Bact., 1953, **66**, 1.
69. **Burnham B. F.**: **Lascelles J.**: Control of porphyrin biosynthesis through a negative feed-back mechanism, Biochem., J., 1963, **87**, 462.
70. **Burton D.** şi colab.: Apparent transformation of collagen fibrils in to elastin. Nature, 1955, **176**, 966.
71. **Budy A. M.**: Osteogenetic Properties of Estrogenic Hormones. Ann. N. Y., Acad. Sci., 1956, **64**, 428.
72. **Caffe L.**, **Berceanu Şt**: Contribuţii clinice, histologice şi biochimice la studiul porfiriei acute. Viaţa Medicală, 1956, **87**, 462.
73. **Cam. C.**: Porphyries cutanées toxiques et acquises causées par l'hexaclorobenzene, Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp., 1960, **76**, 1305.
74. **Cam C.**, **Nigogosyan G.**: Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to hexachlorobenzen. JAMA, 1963, **88**, 183.
75. **Capuşan** I.: Dermato-venerologia. Ed. Didactică, 1968.
76. **Capuşan I.**: Asociaţia porfirie — sclerodermie. SSM Cluj, 1969.
77. **Capuşan I.**: Contribuţii clinice şi experimentale la cunoaşterea sclerodermiei şi stărilor sclerodermiforme. Com. USSM Cluj, Dermatologie, 1970.
78. **Capuşan I.**: Maladies du tissu élastique cutané. Masson, Paris, 1968, 181—187.
79. **Capuşan I.** şi colab.: Consideraţii asupra modificărilor morfofuncţionale pulmonare în sclerodermie. Consfăt. Dermatologie, cu tema Patologia ţesutului conjunctiv în dermatologie, 22—23 sept., 1967 — Braşov.
80. **Carneiro D. J.** and **Leblond C. F.**: Role of osteoblasts and odontoblasts in secreting the collagen of bone and dentin, as shown by radioautography in mice given tritium-labelled glycine. Exper. Cell. Res., 1959, **18**, 291.

344. **Pawlowski A.** : The nerve network of the skin in diffuse scleroderma and clinically similar conditions Arch. Derm. Syph., 1963, **88**, 868.
345. **Paz M.A.** şi colab. : Formation of Collagen. I. Antigenicity of Collagen Fractions. Exp. Biol. Med. 1963, 113, 98.
346. **Petersen H.** : Die Organe des Skelettsystems, Möllendorffs Handt. v. II/2, 527.
347. **Petges G., Clejat C.** : Sclerose atrophique de la peau et myosite généralisée. Ann. Derm. Syph. (Paris), 1906, **550**, 1705.
348. **Piez K. A and Likins R C.** : The conversion of lysine to hydroxylysine and the relation to the biosynthesis of collagen in several tissues of the rat. J. Biol. Chem., 1957, **229**, 101.
349. **Piper W. N., Helwing E. B.** : Progresive systemic sclerosis. Arch. Derm. Syph. (Chic.), 1955, **72**, 535.
350. **Poirier F.** : Traité d'anatomie humaine. Tom. 1 T-ère. Ed., p. 798.
351. **Policard A.**: Position actuelle du problème de la substance fundamentalle conjonctive. Presse Méd., 1954, **62**, 343.
352. **Policard A., Collet A.** : Physiologie du tissu conjonctif normal et pathologique. Masson — Paris, 1961.
353. **Policard A., Leriche N.** : Le tissu osseaux, in Traité de chirurgie orthopedique. L. Ombrédanne şi P. Mathieu. vol IX. Ed. Masson, Paris, 1937, 6311.
354. **Popa Gh.** : Structure fonctionnelle de la dure-mère cranienne. Annales scient. de l'Univ. de Jasay tome 13, fasc. 1-e, 119—192.
355. **Porra R. J., Falk J. E.** : The enzymatic conversion of coproporphyrinogen III in to protoporhyrine. Biochem. J. 1964, **90**, 69.
356. **Porter E., Vaneme P.** : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1949, **71**, 513.
357. **Porter R., Pappas G. D.** : Collagen formation by fibroblast of chick embryo dermis. J. Biophys. Biochem. Cytol., 1959, **5**, 143.
358. **Porter R. K. and Vanemee P.**: Observations on the formations of connective tissue fibres. Proc. Soc. Expl. Biol. Med., 1949, **71**, 513.
359. **Porter R. K** : Repair process in connective tissue. J. Macy. Found. Conf., 1951, **2**, 126.
360. **Preda V., Crăciun O.** : Aspectul fibrelor de reticulină în ficatul regenerat la un an după hepatectomie subtotală. Com. Simpozion de Histochimie, Bucureşti, 1970.
361. **Preda V.** : Histochimia ţesutului conjunctiv în procesul regenerativ. Raport. Simpozion de histochimie Bucureşti, 1970.
362. **Price J. M.** şi colab. : The kinetics of catalase systhesis and destruction in vivo. J. Biol. Chem., 1966, **237**, 3368.
363. **Prokop D. J.** şi colab. : Studies on the intracellular localization of collagen synthesis in the intact chick embryo. J. Biol. Chem., 1962, **237**, 1581.
364. **Prokop D. J., Juva K.** : Synthesis of hydroyproline in vitro by the hydroxylation of proline in a precursor of collagen. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1965, **53**, 661.

365. **Ragan C.** : Effect of ACTH and cortisone on connective tissue J. Macy. Found. Conf., 1950, **1**, 137.
366. **Rainer Fr. I.** : L'oeuvre Scientifique. Vol. 2. Structure fonctionnelle, Imprim. Naţională, Bucureşti, 1945.
367. **Rainer Fr. I.** : Lecţiuni de biologie. Facultatea de medicină Bucureşti, Curs litografiat, 1926.
368. **Rainer Fr. I, Vladuţiu C.** : Recherches sur la fibre collagène. Bull. Acad. Med. Roum. (Buc.), 1942, **3**, 261.
369. **Rainer Fr. I., Riga I. Th.** : Un nouveau moyen d'investigation dans l'étude des formations fibreuses en géneral et des articulations en spécial, Bull. de l'Acad. de Med. Roum., Tom. XII, 268—269.
370. **Rainer Fr. I., Riga I. Th.** : Une nouvelle méthode de recherche dans l'étude des formations fibreuses en général et des articulations en particulier, L'oeuvre scientifique de Fr. J. Rainer col. II. Structure fonctionnelle. Acad. Roum. Impr. Statului, Bucureşti, 1946, p. 11—14.
371. **Ramachandra N.** : Symp. Connective Tissue, Lyason, 1965.
372. **Ramachandra N.** : Molecular structure of collagen. Intern. Rev.. Conn. Tissue. Res. I., 1963, 127—173.

528. **Dal Borgo :** Studio comparativo dinamico istologico di tendini di cavie trattate con cortisone . Arch. Ortop. (Milano), 1963, **75,** 33.
529. **Verzar F. :** Experimentalle Gerontologie. Enke Verlag, Stuttgart, 1965.
530. **Trnavsky K. :** The Structural Stability of Collagen Fibres. Med. Experim. (Basel), 1964, **10,** 84.
531. **Hlavackova V. :** The role of Mucopolysaccharides in the Mechanism of Contraction of Collagen Fibres Gerontologia. Basel, 1964, **9,** 84.
532. **Mendoza S. :** Age Variations of Normal Tensile Sttenght. of Wistar Rat Skins. Gerontologia (Basel), 1964, **10,** 42.
533. **Bernich S. :** Histochemical Study of Bone in Cortisone treated Rats. Endocrinology, 1963, **72,** 231.
534. **Thompson H. :** Studies on the effect of hormone administration an body weight. J. Enedocrin., 1963, **25,** 473.
535. **Howard E. :** Effects of Steroids on Epiphysiodio physical Union in Prepuberal Mice. Endocrinology, 1963, **72,** 473.
536. **Niruni M. :** Collagen Synthesis and Turnover in the Growing rat. Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, **117,** 618.
537. **Kowalewski K.:** Effect of cortisone on Hydroxy proline of liver, Gastric tissue, skin, and Bone of male rats. Acta Endocrin., 1961, **38,** 427.
538. **Bacher M. :** Effect du plasma pélèvéchez des colayes traités par la cortisone sur des cultures in vitro de fibroblastes et des macropohages. Ann. Inst. Pasteur, 1951, **81,** 193.
539. **Fainstat Th. :** Hormonal basis for collagen bundle generation in uterine stroma. Endocrinology, 1962, **71,** 878.
540. **Pearse A. :** Histochemistry Teoretical and Applied Churchill Ltd. London, 1960.
541. **Bernard Wagner :** The Connective tissue. The Williams-Wilkins Company, Baltimore, 1967, 132—138.
542. **Bornstein P. :** The nature of the intramolecular cross-links in collagen. Biochemistry, 1963, **5,** 1297.
543. **Mc Callum H. :** Experimental lathyrism in mice. J. Path. Bact., 1965, **89,** 625.
544. **Sackner M. :** Sclroderma. Grune — Stratton, 1966, N. Y. — London
545. **Goetz R. :** Tho heart in generalized scleroderma ; progressive systemic sclerosis. Angiology, 1951, **2,** 555.
546. **Priest R. :** Endocrine Control of connective tissue metabolism The Wiliams — Wilkins Company, 1967.
547. **Hurley L. :** Effect of estrogen and progesterone on collagen content of rat uterus, heart and skeletal muscle. Amer. J. Physiol., 1955, 183, **67.**
548. **Winkelman R. :** Pregnancy in advanced systemic sclerosis. J. Amer. Med. Wom. Ass., 1962, **17,** 557.
549. **Miller R. :** Progressive systemic sclerosis. Proc. Mayo. Clin., 1959, **34,** 58.
550. **Nacenti M. :** Collagen synthesis and $C^{14}$ labeled proline uptake and conversion to hydroxyproline in steroid treated granulomas. Proc. Soc. Exp. Biol., 1964, **167,** 215.
551. **Căpuşan I. :** Injecţiile intralezionale de cortizon in tratamentul complex al tricofiţiei. Lucrare plan IMF, 1970.
552. **Pollak A. :** Concepts of Connective tissue Disease. The Williams — Wilkins Company, Baltimore, 1967.
553. **Jacinto J. :** Immunologic aspects of Connective tissue disease. The Wilkins Company, Baltimore, 1967.
554. **Leader R. :** Connective tissue diseases of animals other than man. The Wilkins Company Baltimore, 1967.
555. **Klasterman G. E. :** Bilder zur differential diagnostische inerer. Erkrankungen. Med. Welt., 1970, **21,** 1801.

20. **Fujii K., Tanzer Ml., Cooke Ph.** : Collagen fibrogenesis and the formation of complex cross-links, J. Mol Biol., 1976, **106**, 223—227.
21. **Rhodes Rk., Miller Ej** : Physicochemical characterization and molecular organization of the collagen A and B chains, Biochem 1978, **17**, 3442—3448.
22. **Timpl R., Martin Gr. Bruckner P., Wick G., Wiedemann H.** : Nature of the collagenous protein in a tumor basement membrane. Eur J Biochem, 1978, **84**, 43—52.
23. **Bensusan Hb., Koh Tl., Henry Kg., Murray Ba., Culp La.**: Evidence that fibronectin is the collagen receptor on platelet membranes. Proc Natl Acad Sci USA, 1978, **75**, 5864—5868.
24. **Hay Ed** : Origin and role of collagen in the embryo. Am Zool, 1973, **13**, 1085—1107.
25. **Minor Rr**: Somite chondrogenesis ; A structural analysis. J. Cell Biol, 1973, **56**, 27—50.
26. **Anderson Hc** : Electron microscopic studies of induced cartilage development and calcification. J. Cell Biol 1967, **35**, 81—101.
27. **Baum Bj., Moss J., Breul Sd., Cryslal Rc.** : Association in normal human fibroblasts of elevated levels of adenosine 3':5'-monophosphate with a selective decrease in collagen production. J. Biol Chem., 1978, **253**, 3391—3394.
28. **Blanck Tji., Peterkofsky B** : The stimulation of collagen secretio by ascorbate as a result of increased proline hydroxylation in chick embryo fibroblasts. Arch Biochem Biophys, 1977, **171**, 259—267.
29. **Daniel Jc**: Changes in type of collagen synthesized by chick fibroblasts in vitro in the presence of 5-bromodeoxyuridine, Cell Differentiation, 1976, **5**, 247—253.
30. **Horwitz Al., Hance Aj., Crystal Rg.** : Granulocyte collagenase : Selective digestion of type I relative to type III collagen. Proc Natl Acad Sci USA, 1977, **74**, 897—901.
31. **Mayne R., Vail Ms., Mayne Pm., Miller Ej.** : Changes in types of collagen synthesized as clones of chick chondrocytes grow and eventually lose division capacity. Proc Natl Acad Sci USA, 1976, **73**, 1674—1678.
32. **Parnham Mj., Shoshan S., Bonta Il., Neiman-Wollner S.** : Increased collagen metabolism in granulomata induced in rats deficient in endogenous prostaglandin precursors. Prostaglandins, 1977, **14**, 709—714.
33. **Woolley De., Glanville Rw., Roberts Dc., Evanson Jm.** : Purification, characterization and inhibition of human skin collagenase Biochem J., **169**, 1978, 265—276.
34. **Anning S. T.** — Elastoma intrapapillare perforans verruciforme (Miescher) Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Dermat.), 1958, **58**, 932.
35. **Bacchus H.** — A. quantitative abnormallity in serum mucoproteins in Marfan syndrome. Amer. J. Med., 1958, **25**, 744.
36. **Boucek R. J., Noble N. L. Smith Z. G., Butler W.** — The Marfan syndrome a deficiency in chemically stable collagen cross-links. New. Engl. J. Med. 1981, **305**, 1011.
37. **Căpușan I., Veres F., Pop O.** și al. — Elastorexia sistematizată (Pseudoxantomul elastic-Sindr. Groenblad-Strandberg). Derm. Vener. (Buc.), 1959, **4**, 497.
38. **Erdheim J.** — Medianecrosis aortae idiopathicum cystica. Virchow's Arch. Path. Anat. 1930, **276**, 187.
39. **Gross J.** — An intermolecular defect of collagen in experimental lathyrism. Biochem. Biophys. Acta., 1963, **71**, 250.
40. **Haber H.** — Miescher's elastoma. Brit. J. Derm., 1959, **71**, 85.
41. **Leeming J. T., Mc Kusick V. A.** — Serum seromucoid levels in the Marfan syndrome Bull. J. Hopkins Hosp. 1962, **110**, 38.
42. **Marchesani O.** — Bradydaktilie und angeborene Kugellinse als Systemerkrankung Klin. Monatsblätt. Augenheilkunde, 1939, **103**, 392.
43. **McKeown F.** — Dissecting aneurism of the coronary artery in arachnodactily Brit. Hearth J., 1960, **22**, 434.
44. **McKusick V. A.** — The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome. Circulation, 1955, **11**, 321.
45. **McKusick V. A.** — Heritable disorders of connective tissue. C. V. Mosby Publ. St. Louis, 1966 (monografie de referință).

220. SELYE H., PENTZ E. I. — Canad. Med. Assoc. J., 1948, **49**, **264**.
221. SERGENT I. S., LOCKSHIN M. D., GOCKE D. I. et al. — Arthr Rheum., 1973, **16**, 568.
222. SHICK R. M. — Med. Clin. North. Amer., 1938, **42**, 959.
223. SHIMIZU K., SANO K. — J. Neuropathol. & Clin. Neurolog., 1951, **1**, 37.
224. SHORT C. L., BAUER W., REYNOLDS W. E. — Rheumatoid Arthitis Harvard Univ. Press 1957.
225. SINCLAIR RIG., CRUIGKSHANK B. — Quarterly J. Med., 1956, 38, 898.
226. SLINGER W. N., STARK — Arch. Derm. Syph. (Chicago), 1951, 63, 461.
227. SOKOLOFF L., BUNIM I. I. — J. Chronic Dis., 1957, **5**, 668.
228. SPIEGEL R. — Arch. Int. Med., 1976, **58**, 993.
229. SYMMERS WSC — J. Clinic Path., 1952, **5**, 36.
230. SYMMERS WSC, GILLETT R. — Arch. Pathol., 1951, **52**, 489.
231. SWEENEY AR, BAGGENSTOSS AH. — Mayo. Clin. Proc. 1949, **24**, 35.
232. TALBOTT J. H. — Collagen — vascular diseases, Grune & Stratton N. York., 1974.
233. TAKAYASU M. — Acta Soc. Ophtalm. Jap., 1908, **12**, 554.
234. ȚÎRLEA P., FEODOROVICI S. — Papuloza atrofiantă Degos, Derm. Vener. (Buc.), 1961, **6**, 321.
235. TREPO G. G., THIVOLET I., PRINCE A. M. — Amer. J. Dis. Child., 1972, **123**, 390.
236. WALTON E. W. — Brit. med. J., 1958, **2**, 265.
237. WEGENER F. — Verbandl. Deutsch. Ges. Pathol., 1936, **29**, 202.
238. WEVER G. K. PERRÉ I. H. — JAMA, 1935, **104**, 1390.
239. WILLENS S. L., GLYNN I — Arch. Int. Med., 1951, **88**, 51.
240. WILSON K. S., ALEXANDER H. L. — J. Lab. Clin. Med., 1945, **30**, 195.
241. WOLD L. E., BAGENSTOBS A. H. — Mayo Clin. Proc., 1949, **24**, 28.
242. YUST I. SCHWARTZ I., DREYFUSS F. — Amer. J. Med., 1970, **48**, 472.
243. ZEANA C. — Imunologie clinică. Ed. Med. Buc., 1980.
244. ZEEK P. M. — N. Engl. J. Med., 1953, **248**, 764.

# POSTFAȚĂ

*Țesutul conjunctiv, prezent în întregul organism uman ca o structură microscopică net definită, contribuie în mod esențial la integrarea unitară a omului. Spre deosebire de conceptul depășit care considera acest țesut ca de simplă legătură între viscere și țesuturi cu calități funcționale individualizate și definite anatomic (denumite organe parenchimatoase), în conceptul actual, conjunctivul are o funcționalitate multifactorială de integrare, de homeostazie dar și cu funcții proprii specifice, evidențiate în cadrul proceselor metabolic-imunitare inclusiv cele de autoagresiune.*

*Din aceste motive, colagenozele, numite și conjunctivoze iar mai nou conectivoze, reprezintă o sferă foarte largă, cuprinzînd foarte variate boli, în care țesutul conjunctiv prin componentele sale celulare, fibrilare sau lichide (substanța fundamentală), precum și ale compartimentului sanghin, cu care conjunctivul întreține relații intime și permanente, poate apărea ca afectat primordial (ca de ex. în lupusul eritematos, sclerodermie etc.), sau altele în care implicațiile sînt tributare disfuncțiilor endocrino-metabolice.*

*Multe din conjunctivoze recunosc o cauzalitate genetică, motiv pentru care limitele dintre afectările „primare și secundare" sînt șterse, neprecise. Multe au implicații inflamatorii (l. eritematos, dermatomiozita etc.), altele au un caracter distrofic cu evoluție lentă, mult timp inaparentă subiectiv sau funcțional (de ex. pseudoxantomul elastic). S-ar putea ca viitorul să completeze acest evantaliu morbid și cu insuficiența (permisivă) față de infecții virale latente sau persistente (după cum apare în cazul bolii Paget), față de modificări hormonal-metabolice, la care conjunctivul reacționează primordial, sau chiar față de procesele canceroase proliferative.*

*În monografia prezentă n-am cuprins intenționat capitolul important al bolii reumatice, conjunctivoză inflamatorie cronică prin excelență, întrucît ea a fost tratată în numeroase monografii valoroase și recente, apărute în țara noastră.*

# SUMMARY

The monograph „Morphophysiology and pathology of the connective tissue“ deals with the whole complexity of problems related to the connective tissue and represents a setting forth of all aspects of the morphophysiopathology of the connective tissue in the light of the most recent data of the world literature, as well as the expression of the personal researches of great originality carried out by the authors of the monograph, members of the University teaching staff, well-known in the medical world.

In the first part are presented the morphology and playsiology of the connective tissue in the light of the latest advances of biochemistry in this field. A special place is held by the pointing out of the intervention of the connective tissue in the complex mechanisms of the capillary permeability and in the disturbances occurring at this level in a series of pathological syndromes.

Of a great originality is the chapter dealing with the experimental conjunctivoses, in which authors describe a number of experimental models which they correlate with the clinical experience, coming to the conclusion that certain factors may act either by promoting or by preventing the course of conjunctivoses, statement which represents a significant contribution to the therapy of conjunctivoses. Thus, the following conclusions are drawn :

The pattern of experimental conjunctivosis induced in rats by the administration of beta-amino-propionitrile proves to achieve the systemic alteration of the whole connective tissue of the organism, characterized chiefly by condensation of collagen fibres, the collagenization of reticulin fibres, the early destruction of the elastic tissue — all these being associated with the permanent presence of some histiolymphoplasmocytic cell reactions and of certain phenomena of generalized arteriolar endotheliitis. Likewise, the overall alteration both from the quantitative and

qualitative viewpoint of the mucopolysaccharide components is ascertained.

Correlating the experimental data with the clinical cases of scleroderma and periarteritis nodosa, it should be pointed out that the experimental pattern does not reproduce the whole range of lesions encountered in collagenoses and neither the complete dynamics, of its stabilization depending upon the evolutive stages, so that it is imperative to make a difference according Strukov's concept, between collagenoses and conjunctivoses, our experimental model constituting a conjunctivosis.

The histopathologic systemic lesions in our experimental model of porphyria induced by hexachlorobenzene in rats, confirm that porphyria falls into the group of conjunctivoses. The clinical histopathological data show the accuracy of this point of view.

The different alteration of the elastico-collagenous fibrillar component and of the mucopolysaccharides of the connective tissue, at the level of the integumenta, as compared with the visceral stroma in the conditions of the model of experimental conjunctivosis of scleroderma type and porphyria type, suggests the existence of certain biochemical peculiarities of collagen fibres and of mucopolysaccharides in connection with their arrangement in various somato-visceral areas of the organism and in connection with the metabolic features at the site of involvement. A very early involvement is noticed both in experimental models and within the framework of the clinical histopathological investigation of the elastic fibrillar component, if compared with the collagenous fibrillary constituent.

The investigation of the peculiarities of the connective fibres in various portions of the organism, may represent an adequate way for explaining the differentiated systemic lesions observed in the conjunctivoses of human clinic and for instituting efficient therapeutic measures, depending upon the characteristics of the connective elements at the site of involvement.

Examining the morphobiologic dynamics of the correlations between the constituents of the conective tissue, on the one hand, and between the constituents and the parenchymatous elements, on the other hand, the experimental patterns concerning the endocrine glands attest the hormonal intervention in the course of the various forms of experimental conjunctivosis. The following aspects are noticed :

a) thyroid hormones may worsen the course of experimental conjunctivosis ;

b) ovarian hormones likewise aggravate the course of conjunctivosis ;

c) androgenic hormones have a favourable effect in so far that their absence brigs about a clear-cut aggravation of experimental conjunctivosis ;

d) cortisone in small doses accelerates the fibrosis of connective tissue, hastening the course of conjunctivosis ;

e) the clinical data show the low frequency of scleroderma in females with hyperfolliculinemia, as compared with males, and the presence of gynecomastia in male patients suffering of scleroderma.

The histopathologic lesions we have encountered as part of the model of experimental scleroderma type conjunctivosis, associated with immune stimulation, attest the intervention of an autoimmune mechanism — secondary to the primary metabolic disturbance existing in the connective tissue ; all these were observed in our experimental conditions.

The combined administration of epinephrine in conditions of scleroderma type experimental conjunctivosis shows the aggravating role of epinephrine and at the same time the intervention of the vascular factor in the pathogenesis of conjunctivosis, a factor which in our view chiefly induces metabolic disturbances at the level of the connective tissue.

The parenchymatous lesions of the liver, found in all patterns of experimental conjunctivosis, entitle us to believe that the liver, through its numerous enzymatic mechanisms and mainly through the albumin synthesis, intervenes either primarily or secondarily in the gradual onset of the lesional complex in our experimental models.

The direct proportionality existing between the damage of hepatic cells and that of the stroma justifies the opinion that a close correlation of mutual interference does exist between these two elements as part of the development of the morbid process, the more so as chronic liver disorders coexist in human pathology with localized mild conjunctivoses.

The histopathologic elements we have pointed out in various experimental models and interpreted in the context of data existing in the speciality literature, led us to the assumption that in conjunctivoses we are faced with a disequilibrium between the polymerization and depolymerization process of the connective tissue, contrary to the view — chiefly accepted — in the literature that these disorders of the connective tissue would be characterized only by the intensification of polymerization, but not of depolymerization as well.

The correlation and critical extrapolation, in the clinic, of experimental data pertaining to scleroderma type conjunctivosis may represent a valuable element for the purpose of elucidating the etiopathogenesis and therapy of conjunctivosis in humans.

The histopathologic impairment of lymph vessels seen in cases of scleroderma in man suggests an eventual participation of the latter disorder in the etiopatogenic chain of the connective tissue diseases.

On the basis of personal experimental models, authors show also the correlation between the reaction of the connective tissue and the cancerous disease, opening in this way new prospects in this field so poorly elucidated up to the present ; likewise, the correlation between the connective tissue and the immunitary processes is emphasized.

The second part of the work treats of the diseases of the connective tissue in their whole complexity from the standpoint of etiopathogenesis and semiology, as well as of the most recent therapy. On the basis of the researches carried out by the authors, the notion of conjunctivosis is

clearly defined in opposition with that of collagenosis. A description is given of: lupus erythematosus, periarteritis nodosa, dermatomyosites, scleroderma, retraction of the palmar aponeurosis, plastic induration of the penis, Recklinghausen's neurofibromatosis, pseudoxanthoma elasticum, Marfan's syndrome, osteogenesis imperfecta etc.

A separate place is held by the genetically determined conjunctivoses, including the mucopolysaccharidoses, still insufficiently known up to the present.

By its contents, the monograph is intended both for the researchers in the problems of the connective tissue, offering them a series of original results and up-to-date references, and for the practitioners of all specialities, who find in the work all aspects that interest them in relation with the conjunctivoses, which are nowadays quite frequent in the speciality clinics and raise very difficult problems of diagnosis and treatment.

The work contains a rich original iconography, consisting of more than 400 illustrations of clinical cases and microscopical preparations.

Redactor: Dr. G. *Algeorge*
Tehnoredactor: *Elena Afilipoaie*

Bun de tipar: 13-VII-1983. Format 16/70×100.
Hîrtie: Scris I A 70×100/56
Coli tipar: 26,75.



Tiparul executat de I. P. Informația
str. Brezoianu nr. 23—25.
Comanda 4